



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Diagnostic biologique des mycoplasmes urogénitaux dans les infections génitales basses

Validé par le Collège le 21 juillet 2022

---

## **Table des tableaux**

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique	13
Tableau 2. Critères de sélection documentaire	13
Tableau 3. Analyse des RBP sélectionnées pour l'évaluation	39

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Diagnostic biologique des mycoplasmes urogénitaux dans les infections génitales basses</b>
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites et consultation des organismes professionnels, institutions publiques et du centre national de référence concernés par le sujet.
<b>Objectif(s)</b>	<p>Évaluation de l'intérêt de deux actes en vue d'apprécier l'opportunité de leur inscription sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) permettant une prise en charge de ces actes par l'Assurance maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– recherche de <i>Mycoplasma genitalium</i> par amplification d'acides nucléiques, en présence de symptômes d'infection génitale basse à type d'urétrite ou de cervicite ;</li><li>– recherche des mutations de résistance de <i>M. genitalium</i> aux macrolides par amplification d'acides nucléiques.</li></ul> <p>Et évaluation de la pertinence de l'acte de recherche des mycoplasmes urogénitaux commensaux (<i>M. hominis</i>, <i>U. urealyticum</i> et <i>U. parvum</i>) par culture, actuellement pris en charge par l'assurance maladie (codé 5253 sur la NABM), en vue de décider d'une possible radiation de la NABM, impliquant son déremboursement.</p>
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé (dermatologues-vénérologues, urologues, gynécologues, infectiologues, médecins généralistes, biologistes médicaux...), patients, institutions publiques
<b>Demandeur</b>	Union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
<b>Pilotage du projet</b>	<p>Coordination : Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID)</p> <p>Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP</p>
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide d'Estelle DIVOL FABRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
<b>Auteurs</b>	Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
<b>Validation</b>	Version du 21 juillet 2022
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – juillet 2022 – ISBN : 978-2-11-167538-4

# Sommaire

---

<b>Demande d'évaluation</b>	<b>6</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>8</b>
1.1. Mycoplasmes urogénitaux	8
1.2. Infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	8
1.2.1. Présentation clinique	8
1.2.2. Diagnostic	9
1.2.3. Traitement	9
1.2.4. Antibiorésistance	10
<b>2. Méthode d'évaluation</b>	<b>12</b>
2.1. Objectifs, champ et procédure d'évaluation	12
2.1.1. Objectifs et champ d'évaluation	12
2.1.2. Procédure d'évaluation	12
2.2. Recherche et sélection bibliographiques	12
2.2.1. Recherche documentaire	12
2.2.2. Sélection documentaire et résultats	13
2.3. Recueil du point de vue des organismes professionnels, du centre national de référence et des institutions publiques concernés	15
2.3.1. Liste des structures sollicitées	15
2.3.2. Modalités de consultation	15
<b>3. Résultats de l'évaluation</b>	<b>17</b>
3.1. Recherche de <i>M. genitalium</i> en tant qu'agent étiologique d'IGB	17
3.1.1. Analyse des RBP	17
3.1.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités	19
3.2. Recherche des mutations de résistance aux macrolides de <i>M. genitalium</i>	23
3.2.1. Analyse des RBP	23
3.2.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités	24
3.3. Recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture	26
3.3.1. Analyse des RBP	26
3.3.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités	28
<b>4. Synthèse et conclusions générales</b>	<b>31</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>33</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>97</b>

<b>Participants</b>	<b>98</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>99</b>

# Demande d'évaluation

La présente demande a été déposée par l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM) et regroupe en fait trois demandes d'évaluation HAS qui portent sur le diagnostic microbiologique des infections génitales basses (urétrite, cervicite) à mycoplasme, explicitées ci-après.

Les mycoplasmes sont des microorganismes de la catégorie des bactéries. Selon le demandeur, certaines espèces dites « commensales », en particulier *Ureaplasma* spp. et *Mycoplasma hominis*, sont naturellement présentes chez un grand nombre d'individus au niveau de l'appareil urogénital humain sans être responsables d'infection génitale basse (IGB). Ces espèces sont détectables sur des milieux spéciaux traditionnels de bactériologie, et leur recherche par culture est prise en charge par l'Assurance maladie via l'acte codé 5253<sup>1</sup> sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). A l'inverse, une autre espèce de mycoplasme, nommée *Mycoplasma genitalium*, n'appartient pas à la flore commensale génitale et serait la seconde cause d'urétrites non gonococciques masculines après *Chlamydia trachomatis* et l'agent infectieux responsable de 10 à 30 % des cervicites. Sa recherche ne peut être faite que par des techniques d'amplification d'acides nucléiques (dites TAAN), mais cette recherche par TAAN n'est pas inscrite sur la NABM, donc pas remboursée par l'Assurance maladie.

Sur ces bases, le demandeur pointe qu'à l'heure actuelle, pour faire le diagnostic étiologique d'une IGB, l'Assurance maladie rembourse la recherche de mycoplasmes rarement pathogènes et dont la détection aboutit à des traitements antibiotiques le plus souvent inutiles, mais ne prend pas en charge la recherche de *M. genitalium*<sup>2</sup> qui est pourtant aujourd'hui un agent d'IGB reconnu. Le demandeur propose donc :

- d'ajouter sur la NABM la recherche de *M. genitalium* par amplification d'acides nucléiques en présence de symptômes d'IGB ;
- de radier de la NABM l'acte codé 5253 de recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture, qui est selon lui réalisé à tort dans ce contexte.

Par ailleurs, le demandeur souligne la fréquence croissante des échecs de traitement antibiotique des infections à *M. genitalium* qui s'explique notamment par le taux de résistance élevé et croissant partout dans le monde de cette bactérie au traitement de première intention de cette infection, les macrolides (azithromycine). La prévalence de cette résistance en France était estimée aux alentours de 35 % en 2019, avec une moyenne mondiale autour de 51 % en 2016-2017. Cette résistance s'explique principalement par des mutations de l'ARNr 23S détectables par biologie moléculaire. Selon le demandeur, cette recherche est réalisable rapidement et peut donc permettre de proposer dès le diagnostic de l'infection un traitement alternatif aux macrolides, généralement une fluoroquinolone (moxifloxacine) si une résistance aux macrolides est détectée. Il propose donc d'ajouter cette recherche de mutations par TAAN sur la NABM pour qu'elle soit également prise en charge par l'Assurance maladie dès lors qu'une infection à *M. genitalium* est diagnostiquée.

Au total, les principaux enjeux associés à cette demande sont les suivants :

- permettre une meilleure prise en charge des IGB via le remboursement par l'Assurance maladie de la détection d'un agent étiologique d'IST, évitant ainsi au patient la possible

<sup>1</sup> L'acte 5253 est intitulé : « Mycoplasmes : cultures sur milieux spéciaux, numération, caractérisation ».

<sup>2</sup> Dans la nomenclature bactérienne, les bactéries sont généralement appelées par le nom de genre, écrit avec une majuscule, et d'espèce. Le nom de genre peut être abrégé avec sa lettre initiale. Ce mode d'abréviation est utilisé dans la suite du document.

survenue de complications d'une IGB non diagnostiquée, une errance diagnostique, la réalisation d'autres examens d'investigation inutiles et la prescription de traitements antibiotiques inappropriés et inefficaces ;

- améliorer les pratiques professionnelles et optimiser la pertinence des soins *via*, d'une part, la radiation d'un acte jugé la plupart du temps inutile, et d'autre part, l'évitement d'une errance diagnostique, et d'examen et traitements inappropriés comme expliqué plus haut ;
- lutter contre l'expansion de l'antibiorésistance de *M. genitalium* en posant le diagnostic de cette infection et en évitant ainsi la prescription d'antibiotiques inadaptés par la recherche de sa résistance aux macrolides.

Sur ce dernier point, il apparaît essentiel d'ajouter que le niveau de résistance élevé et croissant de *M. genitalium* aux macrolides est d'autant plus préoccupant qu'il existe des résistances au traitement de seconde intention, la moxifloxacine (taux de résistance estimé à environ 9 % au niveau international en 2016-2017) et qu'il apparaît des cas de double résistance aux macrolides et à la moxifloxacine (environ de 4 % des cas au niveau mondial en 2016-2017). Cette évolution vers la multirésistance a amené les *Centers of disease control* américains à inscrire *M. genitalium* en 2019 sur la liste des germes à surveiller (*Watch List*), représentant une menace par le risque d'impasse thérapeutique qu'ils suscitent. En France, où l'enjeu de lutte contre l'antibiorésistance est une priorité de santé publique qui fait l'objet de la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance du Ministère des Solidarités et de la Santé français<sup>3</sup>, le risque d'impasse thérapeutique lié à *M. genitalium* est évoqué dans la feuille de route de Stratégie nationale de santé sexuelle 2021-2024<sup>4</sup> de ce ministère.

---

<sup>3</sup> [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_2022-2025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibioreistance.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioreistance.pdf) (communiqué publié le 7 février 2022).

<sup>4</sup> [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_sante\\_sexuelle\\_16122021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_sante_sexuelle_16122021.pdf).

# 1. Contexte

## Sources d'information

Ce chapitre a été rédigé à partir des recommandations de bonnes pratiques identifiées par la recherche documentaire menée dans le cadre de la présente évaluation, et de revues générales identifiées par une recherche non systématique de la littérature.

### 1.1. Mycoplasmes urogénitaux

Les mycoplasmes sont des microorganismes de la catégorie des bactéries qui sont caractérisés par l'absence de paroi cellulaire. Il en existe de nombreuses espèces dont certaines sont retrouvées au niveau de l'appareil urogénital humain. Parmi ces dernières, *Ureaplasma* spp. qui regroupe les espèces *Ureaplasma urealyticum* et *Ureaplasma parvum*, et *Mycoplasma hominis* sont très fréquemment isolées (1, 2). Ces espèces de mycoplasmes sont dites commensales, ce qui signifie qu'elles sont naturellement présentes (au niveau urogénital) sans provoquer de maladie. En France, on estime que 5-15 % des hommes seraient porteurs d'*U. urealyticum* (3). Pour les femmes, environ 30 % des femmes seraient porteuses d'*U. urealyticum* et 10 % de *M. hominis* (1). Du fait de cette commensalité, leur caractère pathogène est très controversé et il semble aujourd'hui admis que leur détection dans un prélèvement urogénital ne devrait pas, dans la très grande majorité des cas, être considérée comme un diagnostic étiologique d'infection urogénitale (1, 3).

### 1.2. Infection à *Mycoplasma genitalium*

*M. genitalium* est un mycoplasme n'appartenant pas à la flore commensale urogénitale. Sa détection dans un échantillon clinique est considérée comme pathogène et l'infection associée doit être traitée. Il s'agit d'un agent d'IST aujourd'hui reconnu dont la transmission se fait par contact direct entre les muqueuses urogénitales. Sa prévalence est estimée entre 1 et 3 % dans la population générale mais il serait retrouvé chez environ 35 % des personnes consultant pour des IST à répétition (4-7).

#### 1.2.1. Présentation clinique

Dans la population générale, la majorité des sujets porteurs de ce mycoplasme sont asymptomatiques (70 % des individus porteurs selon des données françaises récentes) (8).

Cependant, chez l'homme, l'infection peut se traduire par une urétrite (inflammation de l'urètre) se manifestant notamment par un écoulement urétral et une dysurie (difficultés mictionnelles, classiquement associées à des mictions douloureuses et une sensation de brûlure). *M. genitalium* est le 2<sup>ème</sup> agent responsable d'urétrites non gonococciques<sup>5</sup> (UNG) masculines après *Chlamydia trachomatis*, présent dans 10 à 35 % des UNG non chlamydiennes (1, 2, 6, 9, 10). *M. genitalium* semble également être impliqué dans des complications touchant le haut appareil génital, de type épидидymites et prostatites mais les données ne sont pas parfaitement claires pour affirmer un lien de causalité (10, 11).

Chez la femme, *M. genitalium* peut causer une cervicite avec leucorrhée, saignements post-coïtaux, saignements douloureux intermenstruels et/ou une dysurie. En pratique, 10 à 30 % des cervicites semblent associées à ce mycoplasme. *M. genitalium* a également été associé à des infections génitales plus compliquées, touchant le haut appareil génital, de type endométrite et salpingite. Par

---

<sup>5</sup> Une urétrite est qualifiée de gonococcique ou non gonococcique en fonction de la présence ou absence de *Neisseria gonorrhoeae*.



ailleurs, avec un lien de causalité peu clair, ce mycoplasme pourrait être également associé à des stérilités tubaires et, chez la femme enceinte, à des endométrites du post-partum, un risque d'avortement spontané et un risque de prématurité (1, 2, 6, 10).

Enfin, jusqu'à 40 % des UNG persistantes ou récurrentes après traitement (prescrit sans recherche préalable de *M. genitalium*) sont positives pour la recherche de *M. genitalium*. Une méta-analyse a associé la présence de *M. genitalium* aux urétrites persistantes/récurrentes avec un *odds ratio* de 26 (IC 95 % : 11-57) (2).

A noter que l'histoire naturelle de l'infection à *M. genitalium* n'est pas encore très bien connue. On sait qu'il existe une clairance spontanée de la bactérie chez un certain nombre d'individus mais la proportion des sujets concernée n'est pas bien déterminée et, au global, les conséquences éventuelles d'un portage asymptomatique sont inconnues (12, 13).

### 1.2.2. Diagnostic

Du fait d'une croissance lente (jusqu'à 6 mois pour être visible) et d'exigences particulières de culture, *M. genitalium* ne peut pas être cherché en routine par les techniques traditionnelles de culture de bactériologie. Il n'est détectable que par biologie moléculaire, *via* des techniques d'amplification d'acides nucléiques dites TAAN, recherchant l'ADN ou l'ARN de cette bactérie dans ces échantillons (1, 2, 6, 9-11, 14). Des trousse commercialisées d'amplification d'acides nucléiques, simplex ou multiplex (permettant de rechercher concomitamment *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* +/- d'autres micro-organismes), marquées CE, sont disponibles à cet effet sur le marché.

Concernant les types de prélèvements urogénitaux appropriés pour cette recherche dans le contexte d'une IGB, la littérature (incluant les RBP sélectionnées pour l'évaluation) recommande préférentiellement le premier jet urinaire chez l'homme (2, 6, 11, 15) et l'écouvillon vulvo-vaginal chez la femme, prélevé par un professionnel de santé ou auto-prélevé (2, 6).

### 1.2.3. Traitement

Dépourvu de paroi comme tous les autres mycoplasmes, *M. genitalium* est naturellement résistant aux  $\beta$ -lactamines et aux autres antibiotiques ciblant cette paroi, et les options de traitement sont donc limitées. Seules quelques molécules parmi quatre familles d'antibiotiques présentent une efficacité contre ce mycoplasme, à savoir les tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones et streptogramines (1, 2, 4, 6, 10, 11).

En France, des recommandations sur la prévention et le traitement des IST ainsi que de l'infection à VIH et des hépatites virales, sont en cours d'élaboration/actualisation sous l'égide du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) et de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) | Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), sous une forme concertée avec la HAS en vue d'une labellisation par cette institution. La publication de ces recommandations est envisagée pour fin 2022 – début 2023<sup>6</sup>. Pour l'heure, les recommandations en vigueur pour le traitement des infections à *M. genitalium* sont les recommandations proposées par les membres européens de l'*International Union against Sexually Transmitted Infections* (groupe nommé IUSTI-Europe).

<sup>6</sup> [https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3324692/fr/prise-en-charge-therapeutique-curative-et-preventive-des-infections-sexuellement-transmissibles-ist-note-de-cadrage](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3324692/fr/prise-en-charge-therapeutique-curative-et-preventive-des-infections-sexuellement-transmissibles-ist-note-de-cadrage)  
<https://www.apmnews.com:443/story.php?uid=54751&objet=380155>

Jusqu'en 2021, ces recommandations européennes préconisaient de traiter les IGB à *M. genitalium* par l'azithromycine (macrolide) en traitement de 5 jours en première intention, comme cela est encore recommandé dans beaucoup de pays du monde, sachant que cette molécule présente un taux de guérison de 85-95 % lorsque *M. genitalium* est sensible aux macrolides (cf. plus bas, section « Antibiorésistance ») (2, 7). En cas d'échec de l'azithromycine ou en cas de résistance connue aux macrolides, la moxifloxacine (fluroroquinolone) en traitement de 7-10 jours était préconisée en seconde ligne. En l'occurrence, la moxifloxacine est la seule fluoroquinolone disponible en France à laquelle *M. genitalium* est suffisamment sensible pour une utilisation clinique. Elle présente un taux de guérison proche de 100 % des infections par des souches sensibles aux fluoroquinolones. La doxycycline (tétracycline) arrivait en troisième ligne, en cas d'infection persistante après échec de l'azithromycine et de la moxifloxacine, avec une efficacité limitée (guérison clinique dans seulement 30-40 % des cas). La pristinamycine (streptogramine) était aussi utilisable en troisième ligne mais présentée comme le dernier traitement d'efficacité réellement démontrée (taux de guérison autour de 75 %) impliquant la nécessité d'une observance complète au risque d'être confronté à une impasse thérapeutique (1, 2, 6, 7).

En 2021, face au contexte d'expansion de la résistance de *M. genitalium* à ses deux principales options thérapeutiques, les recommandations européennes ont été actualisées et préconisent désormais une nouvelle approche où la stratégie thérapeutique est séquentielle et guidée par les résultats de recherche de résistance de la souche infectant le patient (approche dite « *resistance guided sequential therapy* ») (2). Suivant ce concept :

- lorsque le patient présente des symptômes exigeant un traitement sans attente des résultats microbiologiques, il lui est proposé un traitement présomptif par doxycycline sur 7 jours, ce qui diminue la charge bactérienne, en attendant les résultats de recherche de *M. genitalium* et de ses mutations de résistance aux macrolides (si *M. genitalium* est détecté). Le patient reçoit alors un traitement par azithromycine (5 jours) ou moxifloxacine en fonction de la présence ou non de mutations de résistance aux macrolides ;
- si le traitement peut être un peu différé, les résultats de la recherche de la présence de *M. genitalium* et de ses mutations de résistance aux macrolides sont attendus avant de traiter directement le patient par azithromycine (souche sensible) ou moxifloxacine (souche résistante).

#### 1.2.4. Antibiorésistance

##### → Résistance aux macrolides

Depuis une dizaine d'années, on observe une diminution drastique du taux de guérison globale de l'infection à *M. genitalium* par l'azithromycine, en lien avec un taux de résistance aux macrolides en constante augmentation et aujourd'hui très élevé partout dans le monde (4). On estime ainsi que la prévalence de la résistance aux macrolides de *M. genitalium* au niveau mondial est passée en moyenne de 10 % en 2010 à 51 % en 2016-2017<sup>7</sup>, avec des disparités géographiques (prévalences particulièrement élevées dans la région Pacifique ouest et en Amérique, mais plus faibles en Europe). En France, le Centre national de référence (CNR) des IST bactériennes estimait la prévalence la résistance de *M. genitalium* aux macrolides aux alentours de 35 % en 2019, soit une nette augmentation depuis les précédentes données mesurées à 17 % en 2013 et 2014 (4).

<sup>7</sup> Les données de prévalence de cette section « Antibiorésistance » sont issues d'une méta-analyse publiée en 2020 par Machalek *et al.* Les auteurs ont combiné 59 études dans 21 pays, publiées entre 2003 et 2017, et estimé la prévalence dans le monde et par zone géographique, et son évolution dans le temps, des mutations de résistance aux macrolides et fluoroquinolones.

Les données de la littérature imputent fortement la croissance du niveau de résistance à la large utilisation du traitement monodose par 1 g d'azithromycine recommandé depuis les années 1990 en traitement syndromique et étiologique des IST urogénitales du fait de son efficacité anti-*Chlamydia*. Il semble en effet que ce traitement puisse induire/sélectionner des souches de *M. genitalium* résistantes aux macrolides chez plus de 10 % des patients le recevant, et des taux de résistance aux macrolides d'au moins 30-45 % sont usuellement retrouvés pour ce mycoplasme dans les zones géographiques où ce traitement monodose est utilisé pour le traitement des UNG (2, 10, 11, 16-18).

D'un point de vue moléculaire, les échecs de traitement par les macrolides sont principalement attribués à deux mutations de la cible ribosomique des macrolides, qui sont situées dans la région V du gène de l'ARN ribosomal 23S (A2059G et A2058G). Ces mutations sont connues pour entraîner une résistance de haut niveau à l'ensemble de cette classe thérapeutique (1, 4, 11). Elles peuvent être facilement détectées par des TAAN dans les échantillons cliniques par des techniques maison ou plus récemment par des kits commercialisés marqués CE (4).

### → Résistance aux fluoroquinolones et multirésistance

*M. genitalium* présente une grande capacité à développer des mutations de résistance sous pression de sélection antibiotique, et des résistances aux fluoroquinolones (traitement de seconde intention) se sont également développées. La prévalence globale mondiale de la résistance à la moxifloxacine est ainsi passée de 5 % en 2010 à 9 % en 2016-2017 avec des disparités géographiques importantes : généralement en-deçà de 10 % pour les pays européens, mais jusqu'à 30 % au Japon en 2016-2017 (2, 16). La prévalence en France est relativement élevée puisqu'elle a été estimée à 15,6 % en 2019 par le CNR des IST bactériennes. Là aussi, le taux de résistance de la bactérie est corrélé avec le taux d'échec croissant rapporté après traitement par cette molécule. Par ailleurs, on constate qu'une double résistance à l'azithromycine et la moxifloxacine est aujourd'hui observée dans environ 3 % des cas au niveau mondial, et que des infections à *M. genitalium* multirésistantes démontrant une résistance à l'azithromycine, à la doxycycline et à la moxifloxacine ont même d'ores et déjà été décrites au Japon, en Australie, en Europe et en Amérique du Nord (16, 19).

La résistance à la moxifloxacine semble essentiellement médiée par des mutations dans le gène *parC* qui code pour une sous-unité de la topoisomérase IV (mutation S83I notamment). Des altérations de la sous-unité *gyrA* de l'ADN gyrase ont aussi été associées à des échecs avec ce traitement mais il semble qu'elles puissent potentialiser l'effet des mutations de *parC* et non être seules prédictives d'échec (10, 16). Il est à noter qu'en pratique la recherche des mutations de résistance aux quinolones localisées dans le gène *parC* est réalisable par biologie moléculaire mais il semble qu'elle ne soit à l'heure actuelle pas indiquée ni réalisée en routine en Europe du fait d'une corrélation suboptimale entre ces mutations de résistance et l'issue de traitement, et de la relativement « faible » prévalence de ces mutations) (2, 10, 16).

## 2. Méthode d'évaluation

### 2.1. Objectifs, champ et procédure d'évaluation

#### 2.1.1. Objectifs et champ d'évaluation

L'évaluation doit statuer sur les trois demandes présentées dans la section « Demande d'évaluation » (cf. début de document), qui portent sur le diagnostic des mycoplasmes urogénitaux dans l'indication des IGB, le champ des infections génitales hautes étant exclu, et ont pour objectif :

- la recherche de *M. genitalium* dans l'indication de présence de symptômes d'IGB ;
- la recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides lorsque ce dernier est détecté ;
- la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture (en pratique *Ureaplasma* spp. et *Mycoplasma hominis*).

#### 2.1.2. Procédure d'évaluation

La demande remplissant les critères d'éligibilité<sup>8</sup> fixés pour une procédure d'évaluation rapide par le service des actes professionnels de la HAS, cette évaluation a été réalisée selon ce type de procédure en se fondant sur :

- une analyse critique de la littérature, ciblée pour la présente évaluation sur les recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP), identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ;
- la consultation de sept organismes professionnels, un laboratoire expert et deux institutions publiques, tous concernés par le sujet, afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique des données) et les conclusions pouvant en être tirées.

A noter qu'il n'a pas été réalisé de note de cadrage parce que le champ de l'évaluation était bien défini par la demande, qu'avaient déjà été identifiées dès le stade de recherche préliminaire de la littérature des recommandations françaises et internationales allant dans le sens de la demande, et qu'il a été estimé qu'il existait une certaine urgence à rendre des avis compte tenu de l'antibiorésistance – déjà importante et en croissance – de *M. genitalium* aux macrolides.

### 2.2. Recherche et sélection bibliographiques

#### 2.2.1. Recherche documentaire

Conformément à la méthode précisée ci-dessus pour la présente évaluation, cette recherche s'est limitée aux RBP.

La conduite des recherches documentaires est explicitée dans le Tableau 1 ci-dessous.

Les équations de recherche, les mots-clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1 du présent document.

---

<sup>8</sup> Absence de controverse sur l'intérêt de l'acte professionnel, périmètre de l'évaluation attendue explicite et restreint à la définition des indications et des conditions de réalisation de l'acte, acte peu invasif et sans effets indésirables propres, acte déjà réalisé en routine, existence de littérature synthétique récente. Référence : Haute Autorité de santé : procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre, février 2018.

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique

<b>Sources interrogées (bases de données)</b>	<i>Medline, Embase, Emcare, Cochrane Library</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales, d'institutions de santé, et d'organismes professionnels/sociétés savantes compétent(e)s dans le domaine étudié (français et étrangers)
<b>Période de recherche</b>	Recherche initiale du 01/01/2011 au 01/01/2022, puis veille jusqu'au 04/07/2022

La recherche documentaire (recherche initiale + veille) sur bases de données a permis d'identifier 342 publications, et les recherches complémentaires en ont identifié 145, soit 487 publications au total.

## 2.2.2. Sélection documentaire et résultats

### → Sélection

Les critères de sélection du Tableau 2 ci-dessous ont été appliqués à l'issue de la recherche documentaire. Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écartier des publications qui se sont révélées ne pas être des RBP (études cliniques, revues générales ...), des publications sans lien avec le sujet ainsi que des versions de RBP devenues obsolètes du fait de la publication de versions actualisées. Ont ainsi été conservés 72 documents pour lecture *in extenso*. Cette lecture *in extenso* a abouti, en appliquant les mêmes critères de sélection, à conserver quinze publications.

Tableau 2. Critères de sélection documentaire

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP) ;</li> <li>– publications contenant des préconisations informatives à l'égard des problématiques posées par la demande : recherche de <i>M. genitalium</i>, recherche des mutations de résistance aux macrolides de <i>M. genitalium</i>, recherche des mycoplasmes urogénitaux commensaux (<i>U. urealyticum</i>, <i>M. hominis</i>)</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– version antérieure de RBP devenue obsolète lorsqu'il existe une version plus récente ;</li> <li>– publication non disponible en français ou en anglais</li> </ul>

Puis, pour s'appuyer sur les recommandations les mieux élaborées, une sélection sur un critère majeur de qualité méthodologique des RBP a aussi été effectuée. Ainsi, pour qu'une RBP soit sélectionnée, une recherche systématique de la littérature devait avoir été réalisée lors de son élaboration<sup>9</sup>. Cette sélection sur un critère de qualité méthodologique n'a cependant pas été appliquée aux recommandations françaises identifiées, parce qu'elles ne représentaient que trois publications, qu'il a été considéré qu'elles étaient toutes contributives du fait de leur caractère national, et que les trois organismes professionnels les ayant publiées ont par ailleurs été interrogés en tant que parties prenantes (*cf.* organismes professionnels consultés ci-dessous). Au final, cette dernière étape de sélection a abouti à exclure cinq publications supplémentaires.

### → Résultats

*In fine*, dix publications, consistant en neuf RBP et un document intitulé « communiqué de presse » qui complète et actualise certaines préconisations d'une des RBP françaises sélectionnées, ont été

<sup>9</sup> Le caractère systématique des méthodes utilisées pour la recherche des preuves scientifiques est un des critères de rigueur d'élaboration de la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille AGREE II).

retenues pour l'analyse critique de la littérature. Les dix publications sont récentes (publiées entre 2016 et 2022), elles sont listées dans le Tableau 3 en Annexe 2 et détaillées ci-dessous.

### Recommandations françaises

Comme évoqué plus haut (section 1.2.3), de nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge des IST (ainsi que de l'infection à VIH et des hépatites virales) sont en cours d'élaboration/actualisation sous l'égide du CNS et de l'ANRS | MIE, et leur publication est envisagée pour fin 2022. Mais, pour l'heure, les deux RBP françaises (dont celle actualisée *via* un communiqué de presse) sélectionnées sont les suivantes :

- les « Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles » publiées en 2016 par la section MST<sup>10</sup>/SIDA de la Société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible (SFD) (9). Elles incluent un chapitre de recommandations relatives aux mycoplasmes génitaux qui ont par la suite été partiellement actualisées en décembre 2018 *via* un communiqué de presse intitulé « Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasme aux antibiotiques (macrolides) ». Ce communiqué a été publié au nom du « Groupe infectiologie dermatologique et IST (GRIDIST) » de la SFD et du CNR des IST bactériennes, avec pour objectif de faire évoluer les recommandations françaises relatives à *M. genitalium* pour tenir compte de l'augmentation rapide du taux de résistance de cet agent d'IST aux macrolides sans attendre la publication d'une réactualisation complète des recommandations de 2016 (18) ;
- les recommandations du « Référentiel en microbiologie médicale » (communément nommé Rémic) de la Société française de microbiologie (SFM) (1). Ce référentiel, régulièrement actualisé par la société savante, est un des documents de référence pour l'accréditation des activités microbiologiques des laboratoires de biologie médicale. La dernière édition publiée date de 2018 et elle consacre un chapitre au diagnostic des infections à mycoplasmes incluant les mycoplasmes urogénitaux (chapitre intitulé « *Mycoplasma* et *Ureaplasma* spp. »).

### Recommandations européennes

Cinq RBP européennes ont été identifiées et sélectionnées. Elles émanent de trois sociétés savantes :

- l'IUSTI-Europe qui a publié trois des cinq RBP européennes retenues, consistant en :
  - des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des infections à *M. genitalium* (2022) (2) ;
  - des recommandations relatives à la recherche des mycoplasmes urogénitaux autres que *M. genitalium* (2018) (3) ;
  - des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des urétrites non-gonococciques incluant celles à *M. genitalium* (2016) (17) ;
- la *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH) qui a publié des recommandations pour la prise en charge des infections à *M. genitalium* (2019) (6) ;
- l'*European Association of Urology* (EAU) qui a émis des recommandations pour la prise en charge des infections urogénitales, incluant les urétrites à *M. genitalium* (2021) (15).

Concernant les trois RBP de l'IUSTI-Europe, il est à noter que certaines informations contributives à l'évaluation se recoupent parfois entre les publications (en lien avec la cohérence attendue entre

<sup>10</sup> MST : maladie sexuellement transmissible.

les RBP émanant d'une même société savante) mais un certain nombre d'informations jugées importantes pour l'évaluation ne sont présentes que dans une seule des RBP, ce qui a justifié de conserver pour cette évaluation les trois RBP distinctes.

### Autres recommandations internationales

Deux autres RBP internationales ont été retenues, à savoir :

- des recommandations américaines émanant des *Centers of disease control* (2021) portant sur la prise en charge des IST et comportant un chapitre dédié à *M. genitalium* (10) ;
- des recommandations asiatiques issues de l'*Asian Association of Urinary Tract Infection and Sexually Transmitted Infection* (groupe infectiologie de l'*Urological Association of Asia* [UAA-AAUS]) portant sur la prise en charge des UNG non chlamydiennes, incluant celles à *M. genitalium* (2021) (11).

## 2.3. Recueil du point de vue des organismes professionnels, du centre national de référence et des institutions publiques concernés

### 2.3.1. Liste des structures sollicitées

Pour recueillir leur point de vue à titre collectif, ont été sollicités :

- le Conseil national professionnel de biologie médicale (CNP-BM)
- la Société française de microbiologie (SFM) ;
- le CNP de dermatologie et vénéréologie (CNP-DV) ;
- le CNP de maladies infectieuses et tropicales - Fédération française d'infectiologie (CNP-MIT) ;
- le CNP d'urologie ;
- le CNP de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM) ;
- le Collège de médecine générale (CMG) ;
- le Centre national de référence (CNR) des IST bactériennes ;
- l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) et le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS)<sup>11</sup>.

### 2.3.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Elles devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>12</sup>. En pratique, il a été adressé à leurs responsables un questionnaire ouvert rédigé par la HAS (voir **Erreur ! Source du r envoi introuvable.**) ainsi qu'un exemplaire d'une version provisoire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui à ce stade en étaient issues. Les questions portaient notamment sur le caractère complet du rapport, la pertinence de l'analyse, la cohérence entre la conclusion et les données recueillies, les

<sup>11</sup> Pour rappel, voir ci-dessus (section 1.2.3, page 9) l'ANRS-MIE et le CNS sont en charge d'actualiser les recommandations françaises sur les IST.

<sup>12</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

conséquences de la conclusion provisoire proposée ainsi que sur la lisibilité du rapport. Cette sollicitation a été envoyée le 31 mai 2022.

Les dix structures ont toutes répondu au questionnaire, entre le 10 et le 18 juin 2022. Il est à noter que le CNP-MIT, l'ANRS-MIE et le CNS ont produit une réponse commune, et la SFM a répondu endosser sans réserve les réponses au questionnaire formulées par le CNR. Toutes les réponses reçues sont présentées *in extenso* en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Une synthèse de ces réponses, réalisée par la HAS, est présentée dans le présent rapport à la suite de l'analyse de la littérature dans chacune des parties traitant des trois principaux sujets d'évaluation.



## 3. Résultats de l'évaluation

Un tableau d'analyse individuelle des RBP est présenté en Annexe 2.

### 3.1. Recherche de *M. genitalium* en tant qu'agent étiologique d'IGB

#### 3.1.1. Analyse des RBP

##### → Recherche de *M. genitalium* en présence de symptômes d'IGB

En France, la SFD préconisait dès 2016 de rechercher *M. genitalium* par TAAN en présence de symptômes d'urétrite, et ce, plus précisément :

- en cas d'urétrite aiguë, en seconde intention en cas d'échec à un premier traitement ;
- en cas d'urétrite chronique ou récidivante (9).

Puis, *via* le communiqué commun à la SFD et au CNR des IST publié en 2018 (*cf.* plus haut, section 2.2.2), la SFD a actualisé les indications de la recherche de cet agent d'IST en la recommandant désormais chez les patients présentant des symptômes d'urétrite ou cervicite sans différenciation du caractère aigu ou chronique de l'IGB (18). En l'occurrence, ces recommandations actualisées rejoignent celles de la SFM qui préconise pareillement dans son référentiel (Rémic) de rechercher *M. genitalium* par TAAN chez les patients présentant des symptômes d'IGB à type d'urétrite ou cervicite (1).

Au niveau européen, l'IUSTI-Europe recommande de rechercher *M. genitalium* par TAAN :

- chez les hommes ayant des symptômes d'urétrite (2, 17) ;
- chez les femmes présentant une cervicite mucopurulente et/ou des saignements intermenstruels ou post-coïtaux et/ou une dysurie sans étiologie identifiée (2) ;
- en présence de symptômes d'UNG persistants/récurrents si *M. genitalium* n'avait pas été déjà recherché auparavant (17).

Toujours au niveau européen, la BASHH recommande de rechercher systématiquement *M. genitalium* chez les patients présentant des symptômes d'UNG ainsi que chez les femmes présentant des symptômes de cervicite mucopurulente, en particulier des saignements post-coïtaux (6), tandis que l'EAU recommande également de rechercher *M. genitalium* par TAAN en présence de symptômes d'urétrite (15).

Au niveau international hors Europe, les CDC américains préconisent de rechercher *M. genitalium* en présence d'une UNG ou cervicite récurrente. Ils n'évoquent pas les situations d'IGB aiguë (10). L'UAA-AAUS recommande de rechercher *M. genitalium* en présence d'une UNG non chlamydienne, sans distinction du caractère aigu ou chronique de l'infection (11).

**En résumé, toutes les RBP sélectionnées (à l'exception d'une seule RBP qui n'aborde pas ce sujet) préconisent de rechercher *M. genitalium* par TAAN chez les patients présentant des symptômes d'IGB de type urétrite ou cervicite. Cette recherche est préconisée au moment du diagnostic initial face à une IGB aiguë, mais également en présence d'une IGB récurrente ou persistante, en particulier lorsque *M. genitalium* n'a pas déjà été recherché auparavant.**

##### → Recherche de *M. genitalium* en l'absence de symptômes d'IGB

Dans le cadre de l'actualisation de ses recommandations en 2018, la SFD, avec le CNR des IST bactériennes, souligne de ne pas rechercher *M. genitalium* dans le cadre du dépistage d'IST chez

des sujets asymptomatiques (18). La SFM recommande également dans son référentiel de ne pas faire de dépistage de *M. genitalium* chez les sujets asymptomatiques, à l'exception des partenaires sexuels des patients traités (1).

Dans le même sens, l'IUSTI-Europe (2, 17), la BASHH (6) et les CDC américains (10) recommandent :

- de ne pas rechercher *M. genitalium* chez les individus ne présentant pas de symptômes d'IGB ;
- de dépister néanmoins et traiter le cas échéant par le même traitement que le cas index, les partenaires sexuels actuels des patients infectés par *M. genitalium*, même s'ils sont asymptomatiques, afin notamment d'éviter une réinfection du cas index.

En l'occurrence, l'IUSTI-Europe et la BASHH justifient cette recommandation de non-dépistage des sujets asymptomatiques par le fait que les conséquences délétères éventuelles, s'il y en a, d'un portage asymptomatique sont inconnues. Il n'y aurait donc pas de bénéfice individuel démontré à dépister et traiter les sujets asymptomatiques hors les partenaires, alors que le risque d'accroître l'antibiorésistance de *M. genitalium* en traitant les infections asymptomatiques d'une part, et celui de la survenue possible d'effets indésirables iatrogènes d'autre part, apparaissent être des risques avérés.

L'EAU et l'UAA-AAUS n'abordent pas le sujet du dépistage de l'infection à *M. genitalium* chez les individus asymptomatiques.

**En résumé, on observe dans toutes les RBP sélectionnées traitant de ce sujet un consensus quant au fait de ne pas recommander la recherche de *M. genitalium* chez les sujets ne présentant pas de symptômes d'IGB, et ce, du fait d'une balance bénéfices/risques incertaine, le principal risque étant de favoriser la croissance de l'antibiorésistance de cette bactérie. Une exception est faite pour les partenaires sexuels actuels des patients diagnostiqués comme infectés par ce mycoplasme.**

### → **Contrôle microbiologique post-traitement**

L'analyse des RBP sélectionnées a relevé que les trois sociétés savantes européennes (IUSTI-Europe, BASHH, EAU) ainsi que la SFD associée au CNR des IST bactériennes (communiqué 2018) préconisent de renouveler la recherche de *M. genitalium* à l'issue du traitement de l'infection pour contrôler l'éradication de cette bactérie (contrôle microbiologique appelé *test of cure* dans les publications), l'objectif étant de prévenir la diffusion de souches résistantes dans la population (bactéries déjà résistantes en pré-traitement ou devenues résistantes pendant le traitement) (2, 6, 17) (15). La SFM, les CDC et l'UAA-AAUS n'abordent pas le sujet du suivi des patients traités.

Dans le détail, la SFD associée au CNR des IST bactériennes, l'IUSTI-Europe et la BASHH préconisent tous de procéder systématiquement à un contrôle microbiologique d'éradication de *M. genitalium* à quelques semaines de distance du traitement : 4 à 5 semaines après le début du traitement pour la SFD (18), 5 semaines après le début du traitement pour la BASHH (6) et à au moins 3 semaines de distance de la fin de traitement pour l'IUSTI-Europe (2). L'EAU recommande également de réaliser un contrôle microbiologique post-traitement mais seulement dans certains cas (doute sur l'observance thérapeutique, symptômes persistants ou récurrence suspectée) sans préciser de moment préférentiel pour le prélèvement de contrôle (15).

L'IUSTI-Europe explique la préconisation de respecter un délai minimal post-traitement par le risque de résultats faussement positifs ou négatifs si le contrôle est réalisé trop tôt. Des faux positifs peuvent en effet être observés si le contrôle est réalisé avant l'éradication complète de la bactérie

par un traitement antibiotique alors qu'il est efficace. Mais un test réalisé trop précocement peut aussi donner un résultat faussement négatif du fait de la possibilité d'une diminution seulement transitoire de la charge bactérienne sous l'effet d'un traitement qui ne guérira *in fine* pas l'infection (2).

Par ailleurs, concernant le délai minimal préconisé dans les RBP, on notera que, le traitement initial d'une infection à *M. genitalium* durant aux alentours de 1 à 2 semaines en fonction des situations (cf. section « Traitements » du document), la recommandation de respecter un délai d'environ 4-5 semaines après le début du traitement (BASHH et SFD) et celle de respecter au moins 3 semaines après la fin du traitement (IUSTI-Europe) se rejoignent globalement.

**En résumé, toutes les RBP abordant le sujet du suivi des patients traités pour une infection à *M. genitalium* préconisent de contrôler la guérison de l'infection en réalisant un contrôle microbiologique d'éradication de ce mycoplasme à l'issue du traitement. La réalisation de ce contrôle est préconisée à environ trois semaines de distance de la fin de traitement de l'infection.**

## Synthèse

Au global, l'ensemble des éléments ci-dessus soutient la proposition d'inscription sur la NABM de la recherche de *M. genitalium* par une technique d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) sur prélèvement urogénital dans les contextes suivants :

- en présence de symptômes d'IGB (urétrite, cervicite) aiguë (a) ;
- en présence de symptômes d'IGB (urétrite, cervicite) récurrents ou persistants, en particulier lorsque *M. genitalium* n'a pas été recherché auparavant (b) ;
- chez les partenaires sexuels actuels des patients infectés par *M. genitalium*, la recherche de ce mycoplasme dans toute autre situation asymptomatique ne devant par ailleurs pas être faite (c) ;
- pour le contrôle microbiologique post-traitement de l'infection à *M. genitalium*, à réaliser à environ trois semaines de distance de la fin de traitement de l'infection (d).

### 3.1.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités

#### ➔ Point de vue sur la recherche, sélection et analyse bibliographiques réalisées par la HAS

Au global, toutes les structures consultées ont répondu que le rapport provisoire qui leur a été transmis reflète bien l'état actuel des connaissances relatives à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et que l'analyse présentée dans le document est complète, précise et objective. Il n'a pas été signalé de références bibliographiques qui seraient manquantes alors qu'elles entreraient dans le champ de l'évaluation et répondraient aux critères de sélection posés pour cette évaluation.

## → Point de vue sur les conclusions issues de l'analyse de la littérature

Toutes les structures ont répondu que les quatre indications formulées pour la mise en œuvre de cet examen apparaissent cohérentes avec l'analyse de la littérature réalisée.

Les indications (a) et (b) ont fait l'objet d'un consensus unanime sans commentaire additionnel.

L'indication (c) a également fait l'objet d'un accord consensuel. Il est à noter néanmoins deux remarques, émises par le CNP-DV et le CNPGO-GM respectivement, selon qui la préconisation de ne pas dépister les sujets asymptomatiques pourrait être amenée à évoluer en fonction de l'évolution des connaissances. Ainsi :

- le CNP-DV a signalé que certaines données de la littérature, qu'il juge pour le moment insuffisamment matures, pourraient, si elles sont ultérieurement confirmées, soutenir l'intérêt de dépister les sujets hétérosexuels asymptomatiques au même titre que le dépistage réalisé à l'heure actuelle pour *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*. Le CNP-DV a également noté que, selon lui, la recherche systématique de *M. genitalium* chez les sujets asymptomatiques pourrait être dans l'avenir à envisager s'il apparaissait de nouveaux traitements ne faisant pas l'objet de résistance de la part de *M. genitalium*. Ce CNP a cependant souligné que, dans l'état actuel des connaissances et des options thérapeutiques disponibles, il lui semble pertinent et préférable, en accord avec la conclusion provisoire de la HAS, de ne pas réaliser pour le moment de recherche systématique de *M. genitalium* chez les sujets asymptomatiques, compte tenu d'un risque de complications faible chez ces sujets, même s'il existe, au regard du risque avéré d'aggravation des résistances de *M. genitalium* aux options thérapeutiques limitées actuellement disponibles ;
- le CNPGO-GM a exprimé un accord global avec la préconisation de ne pas rechercher *M. genitalium* chez les sujets asymptomatique, mais a ajouté une relative réserve concernant la situation des femmes enceintes pour lesquelles il a signalé l'existence d'une relation entre la présence de mycoplasmes « de divers types » [sans préciser de genre(s) et/ou espèce(s)] et de possibles complications de la grossesse. Cette relation devrait, selon lui, faire réfléchir à l'opportunité d'un dépistage systématique de la présence de *M. genitalium* chez les femmes enceintes.

Concernant cette réserve émise par le CNPGO-GM, la HAS signale qu'elle n'a identifié, au sein de la littérature sélectionnée et analysée dans le champ de la présente évaluation, aucune recommandation selon laquelle les femmes enceintes sans symptômes d'IGB devraient faire l'objet d'une recherche systématique de *M. genitalium*.

L'indication (d) a également fait l'objet d'un accord consensuel concernant l'importance d'un contrôle post-traitement de l'éradication de *M. genitalium* d'une part, et le délai de trois semaines à respecter d'autre part. À noter que le CNP-MIT/ANRS-MIE/CNS a précisé que la préconisation de réaliser ce contrôle microbiologique post-traitement pourrait être remise en question prochainement dans le contexte du traitement des infections à *M. genitalium* multirésistant.

Enfin, à noter également que le CNR/SFM pense souhaitable d'envisager par la suite d'élargir les indications de la recherche par TAAN de *M. genitalium* (et de ses mutations de résistances aux macrolides, cf. ci-dessous), au contexte des infections génitales hautes de la femme (qui sont ici hors champ d'évaluation).

## Types de prélèvements

Consultés sur les types de prélèvements qui leur sembleraient faire à l'heure actuelle l'objet d'un consensus de la part des professionnels de santé concernés par la recherche de *M. genitalium*, les structures ont répondu qu'ils ont été correctement identifiés dans le rapport (partie 1.2.4.) et qu'il s'agit effectivement :

- de l'auto-prélèvement ou auto-écouvillonnage vaginal chez la femme (mentionné comme prélèvement de choix par huit répondants sur dix) ;
- le premier jet urinaire chez l'homme (mentionné comme prélèvement de choix par neuf répondants sur dix).

Les raisons précisées pour justifier ces choix ont été :

- l'acceptabilité et la simplicité de mise en œuvre, du fait du caractère non invasif et pouvant être réalisé par le patient lui-même ;
- la sensibilité de détection qu'ils jugent bonne, ou en tous les cas aussi bonne que celle associée à des prélèvements plus invasifs.

D'autres types de prélèvements ont été mentionnés, à titre secondaire :

- prélèvement vaginal réalisé par le praticien, cité par le CNR/SFM ;
- prélèvement endocervical, cité par six répondants sur dix, qui ont précisé que le prélèvement vaginal est tout aussi rentable en sensibilité, et que le prélèvement endocervical n'a donc lieu d'être utilisé que si la pose d'un spéculum est nécessaire à d'autres fins que la recherche spécifique de *M. genitalium* au cours d'une consultation ;
- premier jet d'urine chez la femme, cité par le CNR/SFM qui a ajouté cependant qu'il s'agit d'un prélèvement nettement moins sensible que le prélèvement vaginal ;
- prélèvement urétral, mentionné par cinq répondants sur dix qui ont précisé que ce type de prélèvement a l'inconvénient d'être invasif sans apporter une meilleure sensibilité.

### → Etat des lieux des pratiques actuelles en France

#### Pratiques actuelles des cliniciens

Le caractère hétérogène des pratiques actuelles de prescription médicale a été souligné par sept répondants sur dix, avec deux raisons principales données pour expliquer ce constat.

La première raison a été mentionnée conjointement par le CNP-MIT/ANRS-MIE/CNS, le CNR/SFM et le CNP-BM, selon qui l'absence de remboursement de la recherche de *M. genitalium* par l'assurance maladie constitue un frein majeur à la demande de cet examen à l'heure actuelle et entraîne une inégalité d'accès au test pour les patients en fonction de leur lieu de prise en charge, du fait du caractère payant ou non de l'analyse en fonction de ce lieu. Sur cet aspect, le CNR/SFM a ajouté qu'il constate que les cliniciens en CHU, CH, CeGIDD<sup>13</sup> ou autre centre de santé sexuelle traitant des IST prescrivent régulièrement le diagnostic de *M. genitalium*, alors que les médecins de ville le prescrivent moins fréquemment car ce diagnostic n'est pas remboursé. Dans le même sens, le CNP-MI/ANRS-MIE/CNS a rapporté qu'à l'heure actuelle, les cliniciens ont tendance à demander en première ligne la recherche de *M. genitalium* en présence de symptômes d'IGB dans les centres de type CHU où cela est pris en charge, mais en seconde ligne seulement (lorsque les recherches de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* sont négatives ou en présence de formes récurrentes) en

<sup>13</sup> CeGIDD : centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic.

médecine de ville, du fait du caractère payant de l'examen en laboratoire de biologie médicale privé lorsqu'il est stipulé sur l'ordonnance.

La seconde raison a été mise en exergue par le CMG qui a souligné que les recommandations nationales en vigueur, selon lui les plus lues par les médecins généralistes (site web Antibioclic<sup>14</sup>), reposent sur les recommandations de prise en charge des IST de la SFD datant de 2016 (9) et sur la fiche mémo HAS, portant sur le traitement des urétrites et cervicites non compliquées, mise à jour en 2021 (20), et qu'aucun de ces documents de bonnes pratiques ne préconise la recherche de *M. genitalium* dans le cas général. En effet, les recommandations 2016 de la SFD préconisent la recherche de *M. genitalium* uniquement dans le contexte d'urétrites récurrentes/récidivantes. Et la fiche mémo HAS évoquée ne prend en compte que *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* dans les traitements probabilistes qu'elle propose face à une urétrite ou cervicite non compliquée. Selon le CMG, l'absence de recommandations nationales récentes intégrant *M. genitalium* comme un agent d'IST à prendre en compte dans les pratiques explique en partie *de facto* que les pratiques de prescription des médecins généralistes ne soient pas homogènes pour la recherche de cet agent infectieux.

### Pratiques actuelles des laboratoires de biologie médicale

Le CNP-DV, le CMG et le CNP-BM ont rapporté que l'hétérogénéité des pratiques concerne également les laboratoires de biologie médicale, en particulier pour ce qui est du rendu des résultats de recherche de *M. genitalium*, et que cette hétérogénéité est à relier à l'utilisation désormais courante par beaucoup de laboratoires de kits de PCR multiplexes pour le diagnostic des IST. Ces organismes professionnels ont rappelé que ces kits incluent la recherche de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et d'autres agents (potentiels ou avérés) d'IST, et qu'il est d'ores et déjà fréquent que ces kits intègrent la recherche de *M. genitalium*, ce qui, tel que ces organismes peuvent l'observer, incite une partie des laboratoires à rendre un résultat pour cette recherche sans qu'elle ait été expressément demandée par le prescripteur. Le CNP-DV a précisé qu'ainsi, en fonction du laboratoire (qui utilise une PCR multiplexe), le résultat de la recherche de *M. genitalium* peut être systématiquement rendu, jamais rendu, ou encore être rendu seulement s'il est positif. Dans le même sens, le CMG et le CNP-BM ont également pu constater que certains laboratoires (utilisant une PCR multiplexe) rendent des résultats de recherche de *M. genitalium* sans qu'elle ait été demandée lorsque le médecin prescrit une recherche par PCR de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*. Ils ont pointé à ce niveau que cette pratique amène à rendre des résultats positifs sans distinction du contexte médical, donc qu'il s'agisse initialement d'un dépistage d'IST chez un patient asymptomatique ou d'une recherche diagnostique en présence de symptômes d'infection génitale, car le biologiste est rarement informé du contexte par le prescripteur. Le CMG a ajouté que certains médecins généralistes sont mis en difficulté lorsqu'ils sont confrontés à un résultat positif de recherche de *M. genitalium*, alors que le cadre initial était celui d'un dépistage d'IST (patient asymptomatique), car il peut alors leur sembler difficile, vis-à-vis de leurs patients, de ne pas traiter une bactérie potentiellement pathogène et transmissible lorsqu'elle a été détectée, et ce, même en l'absence de symptômes.

#### ➔ Applicabilité des conclusions et propositions de moyens à mettre en œuvre

Concernant la possibilité d'accès à la recherche de *M. genitalium* pour tous les patients à l'échelle nationale, le CNR/SFM a expliqué que de nombreux laboratoires ont déjà la capacité de proposer ce diagnostic moléculaire (soit directement, soit en sous-traitance) et qu'ils seraient *a priori* en

<sup>14</sup> <https://antibioclic.com/>

mesure de le proposer plus largement si cette recherche s'inscrivait dans les pratiques courantes, d'autant que de nombreuses trousse diagnostiques marquées CE-IVD sont maintenant commercialisées.

Par ailleurs, neuf répondants sur dix ont souligné la nécessité de former et d'informer l'ensemble des professionnels de santé concernés par la prise en charge des IST pour qu'ils intègrent cette recherche à leurs pratiques, et ce, de façon appropriée, *i.e.* en distinguant clairement le contexte de dépistage systématique d'IST (non recommandé) de celui du diagnostic chez un(e) patient(e) présentant des symptômes d'urétrite ou cervicite. Ils ont souligné l'importance de communiquer sur cette recherche auprès des professionnels de santé dès l'entrée en vigueur de son remboursement, qualifié d'attendu [sous réserve que la HAS donne un avis favorable à son inscription sur la NABM]. Le CMG a ajouté qu'il serait souhaitable, le cas échéant, de profiter de l'information faite aux professionnels de santé sur le remboursement de la recherche de *M. genitalium* pour informer ou rappeler aux médecins généralistes que de nouvelles recommandations pour la prise en charge thérapeutique des IST devraient paraître fin 2022 – début 2023.

## Synthèse

Au global, l'ensemble des structures interrogées estime que l'analyse bibliographique réalisée par la HAS est complète, que les conclusions qui en sont issues sont cohérentes avec l'état actuel des connaissances, que les quatre indications proposées par la HAS pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB sont pertinentes, et que la préconisation de ne pas dépister les sujets asymptomatiques est justifiée dans le contexte actuel d'antibiorésistance élevée et croissante de cette bactérie.

Huit répondants sur dix ont souligné la nécessité d'associer la publication de ce rapport HAS à des actions de formation et d'information auprès de tous les professionnels concernés afin d'intégrer cet examen aux pratiques, et ce, seulement dans ses indications pertinentes.

## 3.2. Recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*

### 3.2.1. Analyse des RBP

En France, depuis 2018, la SFD associée au CNR des IST bactériennes et la SFM recommandent dans leur communiqué commun que le diagnostic moléculaire d'une infection à *M. genitalium* soit suivi d'une recherche de la résistance aux macrolides par TAAN en cas de détection de cette bactérie afin de guider le traitement (1, 18). Il en est de même en Europe et plus largement au niveau international où l'IUSTI Europe (2, 17), la BASHH (6) et les CDC (10) préconisent également de rechercher systématiquement les mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* lorsque ce mycoplasme est identifié (et que le test de recherche de ces mutations est disponible/accessible auprès d'un laboratoire). L'UAA-AAUS (11) et l'EAU (15) ne formulent pas textuellement cette préconisation mais recommandent une stratégie de traitement des infections à *M. genitalium* qui prend en compte la présence ou absence de résistance aux macrolides, ce qui requiert de réaliser le test de recherche de cette résistance.

En l'occurrence, toutes les RBP sélectionnées et contenant des recommandations thérapeutiques de l'infection à *M. genitalium* intègrent l'identification du statut de résistance de la souche à traiter

en tant qu'élément dont la connaissance est (idéalement) indispensable pour guider le choix de traitement afin :

- de ne pas l'orienter vers une option thérapeutique *a priori* vouée à l'échec pour le patient en prescrivant un traitement par macrolides en présence d'une souche résistante à cette classe thérapeutique ;
- de préserver l'efficacité des macrolides en évitant (autant que possible) de sélectionner des souches résistantes ;
- et de préserver l'efficacité des traitements alternatifs aux macrolides en évitant leur prescription lorsque la bactérie est sensible au traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

## Synthèse

Selon toutes les RBP sélectionnées et en cohérence avec les recommandations européennes et internationales actuelles de traitement de l'infection à *M. genitalium*, la connaissance aujourd'hui indispensable du statut de résistance aux macrolides de ce mycoplasme pour une orientation raisonnée de la décision thérapeutique apparaît soutenir *de facto* la proposition d'inscription sur la NABM de la recherche par amplification d'acides nucléiques des mutations de résistance à cette classe thérapeutique lorsque ce mycoplasme est détecté dans un prélèvement urogénital.

### 3.2.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités

#### → Point de vue sur la recherche, sélection et analyse bibliographiques ainsi que sur la conclusion qui en est issue

Toutes les structures consultées ont unanimement répondu que le rapport provisoire qui leur a été transmis reflète bien, selon elles, l'état actuel des connaissances sur la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*, et que l'analyse présentée dans le document sur ce sujet est complète, précise et objective.

Elles ont également estimé que la conclusion proposée par la HAS relative à la recherche de résistances aux macrolides de *M. genitalium* apparaît cohérente avec l'analyse critique de la littérature, et qu'ils sont en accord avec cette conclusion

#### → Etat des lieux des pratiques actuelles en France

Concernant la prescription de la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*, huit répondants sur dix ont consensuellement rapporté que, comme pour la recherche de *M. genitalium* face à des symptômes d'urétrite ou cervicite, les pratiques sont hétérogènes, essentiellement en lien avec le caractère payant ou non de cet examen dans le lieu de prise en charge du patient. En pratique, le CMG et le CNR/SFM ont rapporté que la prescription de cette recherche se limite à l'heure actuelle essentiellement au contexte des hôpitaux, CeGIDD et autres centres de santé sexuelle, où ces examens sont pris en charge, mais que ce n'est pour l'heure pas d'usage en médecine de ville où ces examens sont payants pour les patients. Le CNR/SFM a ajouté qu'outre le frein lié à l'absence de remboursement, les médecins de ville prescrivent peu cet examen, probablement aussi du fait d'un manque d'information et de formation sur ce sujet.



Concernant la réalisation de cet examen par les laboratoires, sept répondants sur dix ont rapporté qu'il n'est à ce jour réalisé que par très peu de laboratoires en dehors du CNR des IST bactériennes, qui le réalise en l'occurrence à titre gratuit. Le CNP-MIT/ANRS-MIE/CNS et le CNP-DV ont précisé qu'en général les demandes sont adressées au CNR.

### → **Applicabilité des conclusions et propositions de moyens de mise en œuvre**

Concernant la capacité des laboratoires à réaliser la recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* en routine à l'échelle nationale, le CNR a confirmé (cf. plus haut) qu'à l'heure actuelle cette recherche est réalisée par très peu de laboratoires en dehors de lui-même, et alerté sur le fait qu'il ne réalisera cet examen que jusqu'à fin 2022. En effet, il est prévu qu'à partir de la nouvelle mandature des CNR en 2023, si le CNR actuel est renouvelé, ce diagnostic ne soit plus réalisé par cette entité et que le relais doit être pris en charge par d'autres laboratoires. À cet effet, le CNR a expliqué que d'une part, quelques laboratoires de CHU et privés le proposent déjà, et que d'autre part, la plupart des laboratoires de biologie médicale sont en théorie aujourd'hui en mesure de réaliser cette recherche moléculaire puisqu'il existe maintenant plusieurs trousse commercialisées marquées CE-IVD, que le CNR a évaluées et dont il estime que les performances diagnostiques sont bonnes. Le CNR a ajouté qu'il se propose de conseiller, si nécessaire, les laboratoires mettant en place ce diagnostic.

Par ailleurs, comme pour la recherche de *M. genitalium*, huit répondants sur dix ont souligné la nécessité d'informer et de former les professionnels de santé concernés par la prise en charge des IST sur l'importance d'intégrer à leurs pratiques la recherche systématique des mutations de résistance aux macrolides de ce mycoplasme pour orienter le traitement, afin d'éviter des échecs thérapeutiques « prévisibles » et de prévenir l'expansion de la résistance de ce mycoplasme à cette classe d'antibiotiques. Ils ont également souligné l'importance de communiquer largement sur le remboursement de cette recherche moléculaire dès son entrée en vigueur, sous réserve d'un avis favorable de la HAS pour son inscription sur la NABM.

Enfin, le CMG a souligné que, comme pour les indications de recherche de *M. genitalium*, l'actualisation des recommandations françaises pour la prise en charge des IST apparaît également vivement attendue sur les aspects thérapeutiques car les recommandations actuelles :

- préconisent le traitement monodose d'azithromycine au même niveau que la doxycycline pour le traitement de *C. trachomatis*, alors que ce traitement est très vraisemblablement impliqué dans l'augmentation de prévalence de la résistance de *M. genitalium* aux macrolides (partie 1.2.4.) ;
- ne proposent pas d'algorithme de traitement intégrant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* sur lequel les laboratoires pourraient s'appuyer pour donner aux cliniciens les options thérapeutiques à l'heure actuelle recommandées en France en fonction des résultats de recherche de mutations de résistance.

### → **Éléments complémentaires**

- Le CNR/SFM et le CNP-BM ont précisé certains éléments techniques relatifs à la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*. Ils ont relevé que les mutations à cibler sont bien décrites dans le rapport provisoire de la HAS (partie 1.2.4.) et ajouté qu'en corollaire, la technique employée doit donc être capable de détecter des mutations situées dans la région V du gène de l'ARN ribosomal 23S de *M. genitalium*, en particulier les mutations les plus fréquentes A2058G et A2059G (numérotation *Escherichia coli*). En

l'occurrence, le CNR a précisé que les trousse commerciales disponibles qu'il a validées sont basées sur une technique de PCR en temps réel et qu'elles détectent entre quatre et six mutations au niveau du domaine V de l'ARNr 23S (dont les mutations A2058G et A2059G), toutes impliquées dans la résistance aux macrolides mais à des niveaux de fréquence différents ;

- le CNP MIT/ANRS-MIE/CNS a noté qu'il préconise, en cas d'échec d'un traitement par macrolide d'une souche *a priori* sensible à cette classe d'antibiotiques, de demander au CNR (seul laboratoire la proposant pour le moment) la recherche de mutations de résistance aux fluoroquinolones.

## Synthèse

Au total, l'ensemble des structures interrogées estime que l'analyse bibliographique réalisée par la HAS est complète et que la conclusion qui en est issue est cohérente avec l'état actuel des connaissances et pertinente.

Comme pour la recherche de *M. genitalium*, la quasi-totalité des répondants a souligné l'importance d'associer la publication de ce rapport HAS à des actions de formation et d'information auprès de tous les professionnels concernés afin d'intégrer cet examen aux pratiques et qu'il soit systématiquement associé à la recherche de *M. genitalium* afin d'éviter des échecs thérapeutiques « prévisibles » et de prévenir l'expansion de la résistance de ce mycoplasme à cette classe d'antibiotiques.

### 3.3. Recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture

Pour rappel (*cf.* plus haut), les espèces *M. hominis* et *Ureaplasma* spp (appellation réunissant les espèces *U. urealyticum* et *U. parvum*) sont des espèces de mycoplasmes urogénitaux considérées comme commensales et au caractère pathogène de ce fait controversé.

Contrairement à *M. genitalium*, ces espèces sont cultivables en routine sur des milieux traditionnels de bactériologie, et sont donc détectables si la recherche de mycoplasmes urogénitaux est réalisée par culture.

La présente évaluation interroge sur la pertinence d'entreprendre cette recherche par culture dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB.

#### 3.3.1. Analyse des RBP

- **Recherche des mycoplasmes par culture pour le diagnostic d'IGB (cervicite) chez la femme**

Selon la SFD et la SFM, *M. hominis* et *Ureaplasma* spp. sont des commensaux des voies génitales féminines qui ne sont pas responsables de cervicite (1, 9). La SFM précise que :

- *M. hominis* prolifère fréquemment dans le contexte du déséquilibre de flore associé aux vaginoses bactériennes et peut être trouvé en grande quantité ( $\geq 10^4$  UCC/mL<sup>15</sup>) dans ce contexte, sans en être pour autant l'agent causal<sup>16</sup> ;

<sup>15</sup> UCC/mL : unité de changement de couleur par mL.

<sup>16</sup> Pour rappel, le diagnostic microbiologique de vaginose repose classiquement sur un examen direct de prélèvement vaginal qui montre un déséquilibre de la flore vaginale avec appauvrissement en lactobacilles et pullulation d'autres espèces bactériennes, notamment d'anaérobies.

- la présence d'*Ureaplasma* spp. dans un prélèvement cervicovaginal est difficile à interpréter en raison de sa fréquence à l'état normal (jusqu'à 30 % des femmes).

En conséquence, ces deux sociétés savantes recommandent de ne pas rechercher en routine ces mycoplasmes sur les prélèvements cervicovaginaux pour le diagnostic étiologique d'une cervicite.

Dans le même sens, l'IUSTI-Europe considère qu'il n'y a pas de données convaincantes en faveur d'un rôle causal de *M. hominis*, *U. parvum* ou *U. urealyticum* dans les cervicites (3). En conséquence, cette société savante recommande de ne pas dépister/rechercher en routine ces mycoplasmes chez les femmes, qu'elles soient asymptomatiques ou présentent des symptômes d'IGB de type cervicite.

Les autres RBP européennes/internationales analysées n'abordent pas la problématique de la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture dans le contexte d'IGB chez la femme.

### → Recherche des mycoplasmes par culture pour le diagnostic d'IGB (urétrite) chez l'homme

Selon la SFM, *M. hominis* n'est pas un agent causal d'urétrite et *U. urealyticum* est le seul mycoplasme urogénital commensal pouvant être occasionnellement mis en cause dans certaines UNG subaiguës ou chroniques lorsqu'il est présent en quantité importante (1). Sur ces bases, la SFM recommande :

- de ne pas rechercher ces mycoplasmes en routine en tant qu'agents étiologiques d'urétrite ;
- de rechercher *U. urealyticum* en seconde intention si aucun des autres agents bactériens responsables d'urétrite plus courants, comme *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium* n'a été trouvé pour expliquer les symptômes. Si *Ureaplasma* spp. est détecté, une évaluation semi-quantitative doit alors être faite et interprétée selon les critères de pathogénicité suivants (proposés par la SFM) :  $\geq 10^3$  UCC/mL pour le premier jet urinaire ou  $\geq 10^4$  UCC/mL pour un prélèvement urétral.

La SFD considère également qu'*U. urealyticum* est le seul mycoplasme urogénital commensal susceptible d'être occasionnellement causal d'UNG, en l'occurrence plutôt d'UNG chronique. Cette situation étant rare au regard d'autres étiologies d'UNG, la SFD recommande également de ne pas rechercher les mycoplasmes urogénitaux détectables par culture pour le diagnostic étiologique d'urétrite masculine (9).

Selon l'IUSTI-Europe (2, 3, 17), *M. hominis* n'est pas pathogène chez l'homme et la présence d'*U. parvum* n'est pas causale d'UNG. En revanche, *U. urealyticum* en quantité élevée serait associé à une petite proportion des cas d'UNG masculines. Cependant, la majorité des hommes porteurs/infectés par ce mycoplasme ne développant pas de symptômes, une détection positive de ce mycoplasme ne permet pas de distinguer un portage asymptomatique d'une causalité possible. Sur ces bases, la société savante recommande :

- de ne pas rechercher en routine *M. hominis*, *U. urealyticum* and *U. parvum* chez les hommes, qu'ils soient asymptomatiques ou présentent des symptômes d'IGB. L'IUSTI-Europe considère en effet que rechercher et traiter en conséquence les colonisations/infections par ces mycoplasmes commensaux est susceptible d'être plus délétère que bénéfique dans la mesure où le traitement de ces bactéries peut sélectionner des souches antibiorésistantes parmi elles mais également parmi les « vrais » agents d'IST et les bactéries microbiotes ;
- d'envisager la recherche d'*U. urealyticum* en présence de symptômes d'urétrite si aucun des principaux agents bactériens d'IST (sont mentionnés *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium*) n'a été trouvé. La société savante souligne que cette recherche doit alors être

réalisée par une technique de biologie moléculaire quantitative et spécifique d'espèce et non par culture, car la culture ne permet pas de différencier les espèces *U. urealyticum* et *U. parvum*, et donc de rendre des résultats spécifiques d'*U. urealyticum*. Une charge bactérienne élevée (>10<sup>3</sup> copies/mL dans le premier jet urinaire) apparaît alors requise pour soutenir la causalité de ce mycoplasme à l'égard de l'UNG.

L'EAU et l'UAA-AAUS ne formulent pas de recommandations concernant la recherche de *M. hominis*, *U. urealyticum* et *U. parvum* dans le contexte de diagnostic d'IGB chez l'homme, mais relèvent que, parmi ces espèces, seul *U. urealyticum* leur semble susceptible d'être l'agent causal dans certains (rares) cas d'UNG (11, 15). L'UAA-AAUS souligne la difficulté à établir un lien de causalité fort dans la mesure où, si *U. urealyticum* peut parfois être le seul germe potentiellement causal détecté dans les échantillons d'urines de patients présentant des symptômes prononcés d'urétrite, il peut aussi être présent en quantité élevée chez des patients asymptomatiques.

## Synthèse

En résumé, l'analyse de toutes les RBP sélectionnées traitant de l'intérêt (ou non) de rechercher par culture les mycoplasmes urogénitaux pour le diagnostic étiologique d'une IGB amène aux conclusions consensuelles suivantes :

- chez la femme, il n'y a pas lieu de rechercher *M. hominis*, *U. parvum* et/ou *U. urealyticum* en tant qu'agents étiologiques de cervicite ;
- chez l'homme :
  - il n'y a pas lieu de rechercher *M. hominis* et *U. parvum* en tant qu'agents étiologiques d'urétrite ;
  - la recherche d'*U. urealyticum* n'est à envisager que lorsqu'aucun des agents classiques d'IST n'a été précédemment retrouvé, auquel cas elle ne doit pas être réalisée par culture mais par une technique moléculaire quantitative et spécifique d'espèce.

*In fine*, l'analyse de toutes ces RBP soutient la proposition de radiation de la NABM de la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture.

### 3.3.2. Point de vue des organismes professionnels, des institutions publiques et du laboratoire expert sollicités

#### ➔ Point de vue sur la recherche, sélection et analyse bibliographiques

Toutes les structures consultées ont unanimement répondu que le rapport provisoire qui leur a été transmis reflète bien l'état actuel des connaissances concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal, notamment *M. hominis* et *Ureaplasma* spp. Tous considèrent également que l'analyse présentée dans le document sur ce sujet est précise, objective et complète.

#### ➔ Point de vue sur les conclusions issues de l'analyse de la littérature

Toutes les structures consultées ont unanimement répondu que les conclusions proposées par la HAS apparaissent cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sur ce sujet.

Six répondants sur dix ont souligné que la recherche des mycoplasmes urogénitaux commensaux n'étant effectivement, selon eux, d'aucune utilité pour le diagnostic étiologique d'une urétrite ou cervicite dans la très grande majorité des cas, la suppression du remboursement de cette recherche serait justifiée, voire souhaitable, car cet arrêt de remboursement devrait faire stopper, ou *a minima* fortement freiner, la demande de cet examen qu'ils jugent source de prescriptions inappropriées d'antibiotiques délétères sur le microbiote génital et digestif.

Concernant le cas spécifique de la responsabilité d'*U. urealyticum* dans certains cas d'urétrites :

- le CNP-DV a souligné l'importance, tel que mentionné dans le rapport, que cette recherche soit considérée comme un examen de seconde intention, à n'envisager qu'après une recherche des agents d'IST plus communs, si aucun de ces agents n'est retrouvé et que les symptômes restent donc inexpliqués ;
- le CNR/SFM a confirmé que si ce diagnostic est recherché, la culture n'est pas une technique appropriée et qu'une technique de PCR en temps réel quantitative doit être utilisée.

### → **État des lieux des pratiques actuelles et propositions de moyens de mise en œuvre des conclusions**

Le CNP-DV et le CNP-MIT/ANRS-MIE/CNS ont souligné que les PCR multiplexes utilisées par un certain nombre de laboratoires pour le diagnostic des IST (*cf.* plus haut) incluent souvent la recherche de *M. hominis*, *U. urealyticum* et *U. parvum*, ce qui incite ces laboratoires à rendre les résultats positifs de détection pour ces mycoplasmes. Or, selon ces organismes et institutions, le rendu de ces résultats génère des angoisses inutiles pour certains patients et entraîne des prescriptions erronées d'antibiotiques à des sujets seulement porteurs d'un de ces mycoplasmes. Selon eux, il serait donc souhaitable que les laboratoires utilisant des PCR multiplexes ne rendent pas / plus les résultats de recherche de ces mycoplasmes donnés par ces techniques.

Concernant le diagnostic d'urétrite à *U. urealyticum*, le CNR/SFM a confirmé que ce diagnostic doit reposer sur une technique de PCR en temps réel quantitative parce qu'il s'agit de la seule méthode permettant d'identifier cette espèce et d'apprécier l'inoculum bactérien de cette espèce commensale au niveau du tractus urogénital bas.

Par ailleurs, comme pour la recherche de *M. genitalium* et de ses mutations de résistance aux macrolides, le CNR/SFM et le CNP-BM ont souligné l'importance de procéder rapidement et largement à des actions d'information et de formation auprès des cliniciens prescripteurs et des biologistes afin d'intégrer aux pratiques l'absence de pertinence d'explorer les mycoplasmes de la flore commensale en dehors du contexte de certaines urétrites masculines non expliquées par la détection d'un agent d'IST plus fréquent.

Enfin, le CNP-BM a alerté sur le fait qu'il faudrait veiller à ce que l'information faite auprès des prescripteurs sur les changements de pratiques à opérer soit coordonnée avec le remboursement / déremboursement effectifs des actes concernés, afin que les patients ne se voient pas proposer des actes déremboursés (culture) ou non encore remboursés (recherches moléculaires) le temps que les prescripteurs se forment aux nouvelles pratiques.

## Synthèse

Au total, l'ensemble des structures interrogées estime que l'analyse bibliographique réalisée par la HAS est complète, et que les conclusions qui en sont issues sont cohérentes avec l'état actuel des connaissances et pertinentes.

Comme pour la recherche de *M. genitalium* et de sa résistance aux macrolides, les répondants ont souligné l'importance de mener des actions de communication auprès des cliniciens prescripteurs et biologistes médicaux afin de les informer de l'inutilité d'explorer les mycoplasmes de la flore commensale dans le cas général en présence d'une urétrite ou cervicite, et de permettre que la mise en œuvre d'un changement des pratiques soit coordonnée avec le déremboursement de cette recherche.

## 4. Synthèse et conclusions générales

La HAS a réalisé une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques professionnelles (françaises, européennes et internationales) abordant les problématiques concernées, identifiées par une recherche systématique et sélectionnées par des critères explicites, puis recueilli le point de vue collectif des organismes professionnels des spécialités médicales concernées (biologie médicale/microbiologie, dermatologie-vénéréologie, maladies infectieuses et tropicales, urologie, gynécologie obstétrique/médicale, médecine générale), du centre national de référence des IST bactériennes et des deux institutions de santé qui coordonnent l'actualisation en cours des recommandations sur la prise en charge thérapeutique des IST (ANRS-MIE et CNS). Sur la base de l'ensemble de ces éléments recueillis et analysés, concordants entre eux (analyse critique de la littérature et points de vue collectifs), la HAS estime médicalement pertinent, dans le contexte des infections génitales basses [IGB], de :

1. rechercher *M. genitalium* par un test d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) sur prélèvement urogénital, dans les contextes suivants :
  - en présence de symptômes d'IGB à type d'urétrite ou de cervicite aiguë ;
  - en présence de symptômes d'IGB récurrents ou persistants, en particulier lorsque *M. genitalium* n'a pas été recherché auparavant ;
  - chez les partenaires sexuels actuels des patients infectés par *M. genitalium* ;
  - pour le contrôle microbiologique post-traitement de l'infection à *M. genitalium*, à réaliser à environ trois semaines de distance de la fin de traitement de l'infection.

La HAS souligne qu'il ne convient pas de rechercher ce mycoplasme en dehors de ces quatre indications, en particulier à des fins de dépistage d'IST chez un sujet asymptomatique.

En cas d'utilisation au sein du laboratoire de biologie médicale d'un outil technique recherchant simultanément plusieurs microorganismes, de type PCR multiplexe, qui en pratique rend impossible de ne pas rechercher *M. genitalium* même si le contexte ne correspond pas à l'une de ces quatre indications, la HAS estime que le rendu d'un résultat positif pour cette recherche impose une discussion clinicobiologique préalable repositionnant ce résultat dans le contexte médical.

Les prélèvements à privilégier pour cette recherche sont l'auto-prélèvement vaginal chez la femme et le premier jet urinaire chez l'homme.

2. rechercher par TAAN les mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*, lorsque ce mycoplasme a été détecté dans un prélèvement urogénital, cette recherche étant devenue indispensable pour orienter la décision thérapeutique de façon raisonnée dans le contexte d'un niveau de résistance élevé et en augmentation de ce mycoplasme à cette classe d'antibiotique habituellement prescrite en 1<sup>ère</sup> intention.

La HAS précise que la technique employée doit être capable de détecter au minimum les mutations de résistance aux macrolides les plus fréquentes, c'est-à-dire localisées dans la région V du gène de l'ARN ribosomal 23S de *M. genitalium*, et en particulier les mutations A2058G et A2059G (numérotation *E. coli*).

3. ne plus rechercher par culture les mycoplasmes urogénitaux qui existent à l'état commensal, car en pratique :

- chez la femme, *M. hominis*, *U. parvum* et *U. urealyticum* ne sont pas responsables de cervicites ;
- chez l'homme, *M. hominis* et *U. parvum* ne sont pas responsables d'urétrites ; la recherche d'*U. urealyticum* est à envisager uniquement lorsqu'aucun des agents infectieux plus communément responsables d'urétrite n'a été retrouvé pour expliquer les symptômes. Le cas échéant, elle doit être réalisée par une technique moléculaire quantitative et spécifique d'espèce, et non par culture.

En cas d'utilisation au sein du laboratoire de biologie médicale d'un outil technique de type PCR multiplexe recherchant simultanément plusieurs microorganismes, qui en pratique rend impossible de ne pas effectuer une recherche de ces mycoplasmes commensaux, la HAS estime que le résultat de ces recherches, non pertinentes, n'est pas à rendre.

La mise en œuvre des conclusions du présent rapport implique d'opérer des changements notoires de pratiques professionnelles dans le domaine du diagnostic étiologique des IGB, pour les cliniciens prescripteurs comme pour les biologistes médicaux. De ce fait, la HAS considère, à l'instar des structures concernées qu'elle a consultées, qu'il sera nécessaire de mener des actions de formation et d'information auprès de l'ensemble des professionnels de santé concernés par la prise en charge des IST, conjointement à la publication du présent rapport, afin de véhiculer des messages clés, notamment :

- la nécessité d'ajouter *M. genitalium* au panel des agents d'IST bactériens à rechercher en 1<sup>ère</sup> intention (en pratique *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*) face à des symptômes d'urétrite ou cervicite ;
- la nécessité de ne pas rechercher *M. genitalium* à des fins de dépistage d'IST chez un sujet asymptomatique, cette recherche aboutissant à des traitements antibiotiques sans bénéfices démontrés pour le patient mais en revanche associés à un risque avéré d'exercer une pression de sélection sur ce mycoplasme dont le niveau d'antibiorésistance est déjà élevé ;
- la nécessité d'adjoindre à la recherche de *M. genitalium* celle de ses mutations de résistance aux macrolides s'il est détecté, afin d'éviter des échecs thérapeutiques « prévisibles » et de prévenir l'expansion de la résistance de ce mycoplasme à cette classe d'antibiotiques ;
- l'inutilité d'explorer les mycoplasmes de la flore commensale en dehors des rares cas d'urétrite masculine restant inexpliqués à l'issue de la recherche des agents d'IST plus fréquents. En sus d'être non pertinente, cette recherche suscite la prescription de traitements antibiotiques inutiles, délétères pour les bactéries microbiotes et pouvant sélectionner des souches antibiorésistantes parmi les « vrais » agents d'IST bactériens.

La HAS rappelle enfin qu'une actualisation des recommandations françaises pour la prise en charge thérapeutique des IST, incluant l'infection à *M. genitalium*, est en cours sous l'égide du CNS et de l'ANRS-MIE, en concertation avec la HAS en vue d'une labellisation par cette institution, et que sa parution est prévue pour fin 2022 – début 2023. Comme indiqué dans la note de cadrage validée par le Collège de la HAS en février 2022, ces recommandations actualiseront (notamment) la conduite à tenir face à une urétrite ou cervicite non compliquée, en considérant *M. genitalium* au même titre que *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* parmi les agents d'IST bactériens à considérer en 1<sup>ère</sup> intention. Ces nouvelles recommandations prendront aussi en compte l'évolution des techniques de biologie moléculaire qui permettent aujourd'hui d'identifier rapidement ces trois agents d'IST et la résistance aux macrolides de *M. genitalium*, pour proposer une actualisation de l'algorithme de prise en charge thérapeutique de ces IGB.



# Table des annexes

---

Annexe 1.	Stratégie de recherche documentaire	34
Annexe 2.	Analyse des recommandations de bonnes pratiques (RBP) sélectionnées pour l'évaluation	39
Annexe 3.	Questionnaire adressé aux organismes professionnels, institutions publiques et au laboratoire expert consultés pour l'évaluation	46
Annexe 4.	Réponses au questionnaire des organismes professionnels, institutions publiques et du Centre national de référence consultés pour l'évaluation	54

## Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

### Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période janvier 2011 - janvier 2022 puis une veille documentaire a été conduite jusqu'au 4 juillet 2022.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données *Medline*, *Embase*, *Emcare* et *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations et des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline*, *Embase* et *Emcare*.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
Termes utilisés			
<b>RECOMMANDATIONS, CONFERENCES DE CONSENSUS</b>			
MYCOPLASMA GENITALIUM		Janv. 2011 - Janv. 2022	<b>47</b>
Etape 1	(consensus OR guidance OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline OR Government Publication)/type		
<b>AND</b>			
Etape 2	Mycoplasma genitalium/ti OR Mycoplasma genitalium/de		
AUTRES MYCOPLASMAS		Janv. 2011 - Janv. 2022	<b>36</b>
Etape 1			
<b>AND</b>			
Etape 3	(mycoplasma OR mycoplasmosis)/ti OR (Mycoplasma OR Mycoplasma Infections OR Mycoplasmosis)/de		
INFECTIONS GENITALES BASSES		Janv. 2011 - Janv. 2022	<b>55</b>
Etape 1			
<b>AND</b>			
Etape 4	((lower genital tract) AND (infection* OR infectious))/ti OR (Reproductive Tract Infections OR Genital Tract Infection)/de		

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
Termes utilisés			
AUTRES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES/DIAGNOSTIC		Janv. 2011 - Janv. 2022	165
Etape 1			
<b>AND</b>			
Etape 5	<p>((sexually transmitted disease* OR sexually transmitted infection* OR sexually transmissible disease* OR sexually transmissible infection*)) AND ((diagnos* OR investigat* OR recogniz* OR recognition OR test* OR detect* OR exam* OR examination* OR algorithm* OR management))/ti</p> <p>OR</p> <p>(Sexually Transmitted Diseases AND (Investigative Techniques OR Diagnostic Services OR Diagnostic Tests, Routine OR Clinical Laboratory Techniques OR Genetic Techniques OR Molecular Diagnostic Techniques OR Molecular Probe Techniques OR Bacteriological Techniques OR Microbial Sensitivity Tests OR Physical Examination))/de</p> <p>OR</p> <p>((Sexually Transmitted Disease AND (Investigative Procedures OR Clinical Laboratory Service OR Laboratory Technique OR Molecular Diagnosis OR Genetic Procedures OR Microbial Sensitivity Test OR Microbiological Examination OR Physical Examination))/de</p>		

## Sites Internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation les sites suivants ont été consultés :

- Académie de médecine
- Académie des technologies
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Association française d'urologie (AFU)
- Assurance maladie
- Bibliothèque médicale Lemanissier (archive)
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)
- Centre national de référence des infections sexuellement transmissibles bactériennes
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- Diffusion des Recommandations Francophones en Consultation de Médecine Générale (DReFC)
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)
- Haut Comité santé publique (HCSP)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
- Institut Pasteur
- Ministère de la santé
- Portail épidémiologie France
- Santé publique France

- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
- Société française de dermatologie (SFD)
- VIDAL Recos
- Ludwig Boltzmann Institut (LBI)
- *Belgian Society of Microbiology*
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
- Groupement des gynécologues obstétriciens de langue française de Belgique (GGOLFB)
- Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique
- Société belge d'urologie (SBU)
- Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
- Office fédéral de la santé publique (OFSP)
- Société suisse d'infectiologie
- Société suisse de gynécologie et d'obstétrique
- Société suisse d'urologie
- Swiss Medical Board
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Infektologie
- Deutsche Gesellschaft für Urologie
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- *Danish Health Authority*
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía (AETSA)
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)
- Asociación Española de Urología (ASU)
- guiasalud.es
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)
- Instituto de Salud Carlos III Madrid
- Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua (Osteba) Eusko Jaurlaritzako Gobernu Vasco
- Red Española Agencias Evaluación Tecnologías Sanitarias y Prestaciones Sistema Nacional Salud
- Servicio Evaluación Servicio Canario de la Salud (SESCS)
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
- Sociedad Española de Microbiología
- Sociedad Española Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica
- Unidade de Asesoramento Científico-técnico (AVALIA-T) Xunta de Galicia
- *Health Information and Quality Authority*
- *Infectious Diseases Society of Ireland (IDSI)*
- *Irish Society of Clinical Microbiologists (ISCM)*
- Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s)
- Ministero della Salute
- Osservatorio Buone Pratiche. Gestione rischio clinico e sicurezza del paziente

- Sistema Nazionale Linee Guida
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
- Società Italiana di Microbiologia (SIM)
- Società Italiana di Urologia (SIU)
- Conseil scientifique Luxembourg
- *Netherlands National Health Care Institute*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*
- *BMJ Best Practice*
- *British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)*
- *British Infection Association (BIA)*
- *Health Security Agency*
- *Healthcare Improvement Scotland*
- *House of Commons. Health and Social Care Committee*
- *National Health Services Scotland*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *National Institute for Health Research (NIHR)*
- *NICE Evidence Search*
- *Public Health England (PHE)*
- *Royal College of General Practitioners (RCGP)*
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Screening Guideline Steering Group*
- *The Health Foundation*
- *European Association of Urology (EAU)*
- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*
- *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
- *European Society of Gynecology*
- *European Union. Publications Office*
- *EuroScan International Network*
- *Agence de la Santé Publique du Canada*
- *Alberta Medical Association. Toward Optimized Practice Alberta Doctors*
- *American Urological Association (AUA)*
- *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Canadian Urological Association (CUA)*
- *Commissaire à la Santé et au Bien-être Québec*
- *CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia*
- *Health Quality Ontario (HQO)*
- *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)*

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)*
- *Institute for Health Economics (IHE)*
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*
- *American Urological Association (AUA)*
- *Blue Cross Blue Shield Association*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*
- *Clinical & Laboratory Standards Institute*
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*
- *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*
- Kaiser Permanente
- *Michigan Quality Improvement Consortium*
- *NCBI Bookshelf*
- *StatPearls*
- *University of Michigan. Medecine. Clinical Care Guidelines*
- *US Department of Health & Human Services*
- *US Preventive Services Task Force (USPTF)*
- *Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)*
- *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM)*
- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
- *New Zealand Ministry of Health. New Zealand Guidelines group*
- *New Zealand Sexual Health Society (NZSHS)*
- *Japanese Association for Infectious Disease (JAID)*
- *Singapore Ministry of Health*
- *International Gynecologic Society (IGS)*
- *International Society for Infectious Diseases*
- *International Union against sexually transmitted infections (IUSTI)*
- Organisation Mondiale de la Santé
- Société Internationale d'Urologie
- Archive ouverte HAL
- *Center for Reviews and Dissemination*
- *Fondation Genevoise Formation et Recherche Médicales. Obstetrics and gynecology guidelines*
- *Guidelines International Network library*
- *Health Evidence*
- *International HTA database*
- *Trip Database*

## Annexe 2. Analyse des recommandations de bonnes pratiques (RBP) sélectionnées pour l'évaluation

Tableau 3. Analyse des RBP sélectionnées pour l'évaluation

Auteurs	Titre	Date	Pays	Éléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Éléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
<b>Asian Association of Urinary Tract Infection and Sexually Transmitted Infection/Urological Association of Asia (UAA-AAUS ; Wada et al.) (11)</b>	<i>UAA-AAUS guideline for M. genitalium and non-chlamydial non-gonococcal urethritis</i>	2021	Asie	<p><i>M. genitalium</i> ne peut être détecté que par des techniques d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) et il existe des tests commerciaux basés sur des techniques PCR (<i>polymerase chain reaction</i>) ou TMA (<i>transcription mediated amplification</i>) multiplex permettant de le rechercher (recherche de <i>M. genitalium</i> mais également <i>Chlamydia trachomatis</i> et <i>Neisseria gonorrhoeae</i> +/- d'autres germes).</p> <p>La recherche de résistance aux macrolides de <i>M. genitalium</i> n'est pas textuellement recommandée dans cette RBP mais il y est préconisé d'adapter le traitement en fonction de la connaissance d'une résistance ou non de ce mycoplasme aux macrolides (lorsqu'un test est disponible/accessible pour cette recherche).</p>	<p><i>M. genitalium</i> est le seul mycoplasme reconnu comme pathogène et causal d'urétrites non gonococciques non chlamydiennes chez l'homme.</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'<i>Ureaplasma urealyticum</i> est un agent pathogène causal d'urétrite masculine. En l'occurrence, <i>U. urealyticum</i> peut parfois être le seul germe détecté dans les échantillons d'urine de patients présentant des symptômes prononcés d'urétrite, mais il peut aussi être présent en quantité élevée chez des patients asymptomatiques.</p> <p>L'éventualité d'une responsabilité d'<i>U. parvum</i> et <i>M. hominis</i> dans certaines urétrites masculines est indéterminée. Ces mycoplasmes ont déjà été détectés dans les urines de patients atteints d'urétrite mais également à des taux élevés chez des patients contrôles.</p> <p>Au final, les preuves apparaissent insuffisantes pour affirmer la pathogénicité de <i>M. hominis</i> et <i>U. spp</i>, mais la responsabilité d'<i>U. urealyticum</i> dans certaines urétrites ne peut pas être écartée.</p>
<b>British Association for Sexual Health and HIV (Soni et al.) (6)</b>	<i>British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium</i>	2018	Royaume-Uni	<p><i>M. genitalium</i> doit être recherché systématiquement (en se limitant aux indications d'IGB pour la présente évaluation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients présentant des symptômes d'urétrite non gonococcique (UNG) ;</li> <li>– chez les femmes présentant des symptômes de cervicite mucopurulente, en particulier des saignements post-coïtaux.</li> </ul>	

Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
				<p>Il est recommandé de ne pas rechercher systématiquement <i>M. genitalium</i> chez les individus asymptomatiques, à l'exception des partenaires sexuels actuels des patients infectés par ce mycoplasme. (Les partenaires positifs doivent être traités pour éviter une réinfection du cas index).</p> <p>Les techniques d'amplification d'acides nucléiques sont les seules techniques appropriées pour le diagnostic d'infection par cette bactérie dans des échantillons cliniques. Il existe des kits marqués CE.</p> <p>L'identification de <i>M. genitalium</i> dans un échantillon clinique doit être accompagnée systématiquement de la recherche d'une éventuelle résistance aux macrolides. Il existe des kits marqués CE.</p> <p>Un contrôle microbiologique post-traitement est recommandé 5 semaines (pas moins de 3 semaines pour éviter des faux-négatifs) après le début du traitement pour détecter les résistances qui ont pu émerger à l'issue du traitement</p>	
<b>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (10)</b>	<i>Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021</i>  Chapitre <i>Mycoplasma genitalium</i>	2021	Etats-Unis	<p>[En limitant les indications au cadre des IGB pour la présente évaluation] il est recommandé de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rechercher <i>M. genitalium</i> chez les hommes ayant une UNG récurrente et chez les femmes ayant une cervicite récurrente ;</li> <li>– rechercher les mutations de résistance aux macrolides si le test est disponible, pour guider le choix du traitement de l'infection.</li> </ul> <p>Le dépistage des sujets asymptomatiques n'est pas recommandé, à l'exception des partenaires sexuels des personnes infectées par <i>M. genitalium</i>.</p>	



Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
<b>European Association of Urology (EAU) (15)</b>	<i>Urological Infections</i>	2022	Europe	<p>En présence de symptômes d'urétrite, il est préconisé de rechercher <i>M. genitalium</i> par amplification d'acides nucléiques.</p> <p>La RBP ne dit pas textuellement de rechercher la résistance aux macrolides de <i>M. genitalium</i> mais les préconisations de traitement distinguent le traitement de première intention (azithromycine/macrolides) et celui de seconde intention (moxifloxacine/fluoroquinolone) si la souche est résistante aux macrolides.</p> <p>Il est recommandé de contrôler l'éradication de <i>M. genitalium</i> après le traitement (seulement) s'il existe un doute sur l'observance thérapeutique, si les symptômes persistent ou si une récurrence est suspectée.</p>	<p>Le rôle d'<i>Ureaplasma</i> spp. en tant qu'agent pathogène causal d'urétrite est controversé. Les données récentes suggèrent qu'<i>U. urealyticum</i> est un agent étiologique d'UNG, contrairement à <i>U. parvum</i> qui ne serait pas pathogène.</p>
<b>International Union against Sexually Transmitted Infections - European region (IUSTI-Europe) (Horner at al.) (17)</b>	<i>2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis</i>	2016	Europe	<p>Il est recommandé de rechercher <i>M. genitalium</i> par TAAN :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les hommes ayant des symptômes d'urétrite ;</li> <li>- en présence de symptômes d'UNG persistante/récurrente si <i>M. genitalium</i> n'avait pas déjà été recherché auparavant.</li> </ul> <p>Il n'est pas recommandé de rechercher <i>M. genitalium</i> chez les hommes n'ayant pas de symptômes d'urétrite.</p> <p>Il est recommandé d'associer la recherche de résistance aux macrolides de <i>M. genitalium</i> lorsque cette bactérie est identifiée.</p> <p>Il est recommandé de faire un contrôle microbiologique post-traitement 3 à 5 semaines après le traitement.</p>	<p>Il existe des preuves suffisantes pour affirmer qu'<i>U. urealyticum</i> peut être un agent causal d'urétrite masculine. Cependant, une détection positive par TAAN ne permet pas de distinguer un portage asymptomatique d'une causalité possible. Une charge bactérienne élevée (&gt;1000 copies/ml dans premier jet urinaire) apparaît nécessaire pour soutenir la causalité d'<i>U. urealyticum</i> à l'égard d'une UNG.</p> <p>Les auteurs de la RBP soulignent que, pendant longtemps, les études ne différenciaient pas les espèces <i>U. urealyticum</i> (biovar 2) et <i>U. parvum</i> (biovar 1), et que cela est toujours le cas lorsque la culture seule est utilisée. Or, on a pu constater qu'<i>U. parvum</i> est détecté plus fréquemment chez les sujets contrôles que chez les patients symptomatiques. Ceci explique probablement que les études qui ont longtemps reposé sur la culture ne montraient généralement pas d'association significative entre <i>Ureaplasma</i> spp. et UNG.</p>

Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
<p><b>International Union against Sexually Transmitted Infections - European region (IUSTI-Europe) (2)</b></p>	<p>2021 European guideline on <i>Mycoplasma genitalium</i> infections</p>	<p>2022</p>	<p>Europe</p>	<p>La recherche de <i>M. genitalium</i> est recommandée chez les patients présentant [en se limitant aux IGB] :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez l'homme : des symptômes d'urétrite ;</li> <li>- chez la femme : une cervicite mucopurulente, des saignements intermenstruels ou post-coïtaux et/ou une dysurie sans étiologie identifiée.</li> </ul> <p><i>M. genitalium</i> n'a pas lieu d'être recherché ni en conséquence traité chez des sujets asymptomatiques car le bénéfice éventuel pour le patient est inconnu, alors que le risque d'accroître les résistances microbiennes <i>via</i> une large utilisation des traitements paraît avéré.</p> <p>Une exception concerne le(s) partenaire(s) sexuel(s) actuel(s) des patients infectés par <i>M. genitalium</i>, qui, eux, doivent être dépistés et traités par le même traitement antibiotique que le patient index.</p> <p>La recherche de <i>M. genitalium</i> ne peut être faite que par TAAN. Une recherche positive doit être suivie par une recherche des mutations de résistance aux macrolides de cette bactérie.</p> <p>La recherche des mutations de résistance aux fluoroquinolones n'est pour le moment pas indiquée en routine compte tenu notamment de la corrélation actuellement jugée sous-optimale entre ces mutations et l'issue du traitement. Néanmoins, il peut être utile de la documenter en cas d'échec de traitement par la moxifloxacin.</p> <p>Un contrôle microbiologique post-traitement (dit test of cure) est recommandé pas moins de 3 semaines après la fin du traitement compte tenu de la prévalence élevée des souches déjà résistantes en pré-traitement ou devenues résistantes à l'issue du traitement.</p>	

Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
<b>International Union against Sexually Transmitted Infections - European region (IUSTI-Europe) guidelines editorial board (Horner et al., 2018) (3)</b>	<i>Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? – a position statement from the European STI</i>	2018	Europe		<p>Le dépistage en routine de <i>M. hominis</i>, <i>U. urealyticum</i> and <i>U. parvum</i> chez les hommes et femmes, qu'ils soient asymptomatiques ou présentent des symptômes d'infection génitale, n'est pas recommandé. Le portage asymptomatique de ces mycoplasmes est courant et la majorité des individus porteurs ne développent pas de symptômes. Un dépistage en routine et traitement subséquent peut favoriser la sélection de souches résistantes, chez ces bactéries comme chez les agents d'IST avérés et les bactéries microbiotes.</p> <p><i>U. urealyticum</i> en quantité élevée peut causer une petite proportion des UNG masculines mais la majorité des hommes et femmes infectés/colonisés par ce mycoplasme ne développent pas de symptômes.</p> <p>Si un dépistage d'IST est entrepris chez des hommes présentant des symptômes d'urétrite, les agents traditionnellement responsables d'IST, à savoir <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i> (et, lorsque cela est pertinent, <i>Trichomonas vaginalis</i>) doivent être exclus avant de rechercher <i>U. urealyticum</i>, et seules des techniques de biologie moléculaire quantitatives et spécifiques d'espèce doivent être utilisées.</p>
<b>Société française de dermatologie (SFD), 2016 (9)</b>	Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles (chapitre Mycoplasmes urogénitaux)	2016	France	<p>La recherche de <i>M. genitalium</i> par amplification d'acides nucléiques est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en cas d'urétrite aiguë, en seconde intention en cas d'échec à un premier traitement ;</li> <li>– en cas d'urétrite chronique ou récidivante.</li> </ul>	<p><i>Ureaplasma</i> spp et <i>M. hominis</i> appartiennent à la flore commensale des voies génitales basses et leur rôle pathogène est controversé.</p> <p><i>U. urealyticum</i> pourrait être en cause dans certaines UNG aiguës mais les données sont insuffisantes pour l'affirmer. Il pourrait être impliqué (rarement) dans les formes chroniques persistant après traitement.</p> <p>Chez la femme, <i>M. hominis</i> et <i>Ureaplasma</i> spp sont des commensaux des voies génitales féminines. Ils ne sont pas responsables de cervicite.</p>

Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
					Au final, la non pathogénicité d' <i>Ureaplasma spp</i> et de <i>M. hominis</i> chez la femme et leur responsabilité discutée chez l'homme incitent à recommander de ne pas rechercher ces mycoplasmes en routine.
<b>SFD/Centre national de référence des IST bactériennes, 2018 (18)</b>	Communiqué de presse : « Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasme aux antibiotiques (macrolides) »	2018	France	<p>Il est recommandé de ne pas rechercher systématiquement <i>M. genitalium</i> conjointement avec d'autres agents responsables d'infections sexuellement transmissibles dans le cadre du dépistage de patients asymptomatiques.</p> <p>Si un patient asymptomatique est néanmoins dépisté positif comme étant infecté par <i>M. genitalium</i>, il est recommandé de s'assurer d'abord que la personne dépistée et son/sa/ses partenaire(s) est/sont bien exempts de tout symptôme et, si cette condition est réalisée, ne pas traiter et ne pas tester le/la/les partenaire(s).</p> <p>La recherche de <i>M. genitalium</i> doit être réservée aux patients symptomatiques : urétrite et cervicite pour ce qui relève des IGB.</p> <p>Dans la mesure du possible, il est recommandé d'associer à la détection de <i>M. genitalium</i> celle de sa sensibilité aux macrolides afin de guider le traitement en cas de positivité.</p> <p>Il est recommandé de faire un contrôle de guérison 4 à 5 semaines après le début du traitement.</p>	
<b>Société française de microbiologie (SFM) (1)</b>	REMIC V6 Chapitre 68 : "Mycoplasma et Ureaplasma spp. »	2018	France	<p>Il est recommandé de ne rechercher <i>M. genitalium</i> que chez les patients présentant des symptômes d'IGB à type d'urétrite ou cervicite (pour ce qui est des IGB). Sa détection est alors significative et l'infection doit être traitée.</p> <p>Il est recommandé de ne pas dépister systématiquement <i>M. genitalium</i> chez les sujets</p>	<p>Chez l'homme, <i>Ureaplasma spp.</i> est occasionnellement en cause dans certaines UNG et <i>M. hominis</i> est sans pouvoir pathogène reconnu dans ce contexte. A contrario, <i>M. genitalium</i> est un agent d'IST reconnu.</p> <p>Chez la femme, <i>M. genitalium</i> est le seul mycoplasme responsable de cervicite. <i>M. hominis</i> prolifère fréquemment dans le contexte du déséquilibre de flore</p>

Auteurs	Titre	Date	Pays	Eléments relatifs à la recherche de <i>M. genitalium</i> et de ses mutations de résistance aux macrolides	Eléments relatifs à la recherche des mycoplasmes urogénitaux par culture
				<p>asymptomatiques, exception faite des partenaires sexuels des patients traités.</p> <p>Il est recommandé que le diagnostic moléculaire d'une infection à <i>M. genitalium</i> soit suivi d'une recherche de la résistance aux macrolides par TAAN.</p> <p>Prélèvements préférentiels : de nombreux prélèvements urogénitaux sont mentionnés dans la RBP comme étant possibles sans qu'aucun ne soit expressément recommandé : prélèvement urétral, premier jet urinaire, sperme, sécrétions prostatiques pour l'homme ; prélèvements vaginaux, cervico-vaginaux, endocervicaux ou endométriaux, brossage tubaire pour la femme</p>	<p>associé aux vaginoses bactériennes mais sans en être responsable. La recherche de <i>M. hominis</i> et <i>Ureaplasma</i> spp. sur les prélèvements cervico-vaginaux n'est pas recommandée en raison de leur présence à l'état commensal. En pratique, la recherche de mycoplasmes dans ces prélèvements devrait être limitée à celle de <i>M. genitalium</i>.</p> <p>Interprétation des résultats :</p> <p>Pour les prélèvements en contact avec une flore commensale (urétraux, cervico-vaginaux, urines), une évaluation quantitative est nécessaire, sauf pour <i>M. genitalium</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez l'homme, <i>U. urealyticum</i> peut être mis en cause dans les UNG subaiguës ou chroniques après élimination d'autres agents d'urétrite plus courants comme <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> et <i>M. genitalium</i>. <i>M. hominis</i> n'entraîne pas de pathologie. Les critères de pathogénicité proposés pour <i>Ureaplasma</i> spp. sont les suivants : <math>\geq 10^4</math> UCC<sup>17</sup>/mL pour un prélèvement urétral et <math>\geq 10^3</math> UCC/mL pour le premier jet urinaire ;</li> <li>- chez la femme, la présence de <i>Ureaplasma</i> spp. dans un prélèvement cervico-vaginal est difficile à interpréter en raison de sa fréquence à l'état normal (jusqu'à 30 % des femmes). <i>M. hominis</i> peut être présent en grande quantité <math>\geq 10^4</math> UCC/mL dans les vaginoses bactériennes sans en être l'agent causal.</li> </ul>

IGB : infection génitale basse ; TAAN : technique d'amplification d'acides nucléiques ; UNG : urétrite non gonococcique.

<sup>17</sup> UCC/mL : unité de changement de couleur par mL.

## Annexe 3. Questionnaire adressé aux organismes professionnels, institutions publiques et au laboratoire expert consultés pour l'évaluation



### QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS ET AUX INSTITUTIONS CONCERNES « Diagnostic biologique des mycoplasmes urogénitaux dans les infections génitales basses »

31 mai 2022

La demande d'évaluation de l'acte de « Diagnostic biologique des mycoplasmes urogénitaux dans les infections génitales basses » a été faite par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) à l'initiative d'un groupe de biologistes médicaux travaillant avec elle à la maintenance de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cette demande regroupe en fait trois demandes d'évaluation HAS qui portent sur le diagnostic microbiologique des infections génitales basses (urétrite, cervicite) à mycoplasme.

Les objectifs de ces demandes sont les suivants :

- inscrire deux nouveaux actes sur la NABM afin de permettre leur prise en charge par l'Assurance maladie, ces actes étant la recherche de :
  - *Mycoplasma genitalium* par amplification génique, en présence de symptômes d'infection génitale basse (IGB) à type d'urétrite ou de cervicite,
  - la résistance aux macrolides de *M. genitalium* par amplification génique ;
- supprimer/radier de la NABM, et donc supprimer le remboursement par l'Assurance maladie de l'acte de recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux (acte codé 5253, précisément intitulé : « Mycoplasmes : cultures sur milieux spéciaux, numération, caractérisation »).

À ce stade, la HAS a d'ores et déjà :

- réalisé l'analyse critique des données de la littérature disponible limitée aux recommandations de bonnes pratiques professionnelles conformément à la méthode d'évaluation validée par le Collège de la HAS au stade préliminaire de ce travail ;
- rédigé sur cette base une synthèse de ces données et proposé des conclusions provisoires.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement jointe à ce questionnaire, la HAS souhaite maintenant connaître le point de vue collectif des organismes professionnels et institutions concernés par les inscriptions/radiation d'actes proposées par l'UNCAM, interrogés comme parties prenantes, sur cette version intermédiaire confidentielle du rapport. À cette fin, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-joint un questionnaire ainsi que le rapport intermédiaire de la HAS. Le but de la relecture demandée est d'analyser la clarté, la lisibilité et la cohérence du travail. Cette consultation n'a pas vocation à remettre en question l'analyse scientifique et indépendante de la HAS.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **vos réponse au plus tard le 14 juin 2022** par voie électronique : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre rapport provisoire.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Personnes contacts :

- Madame Carole GIRAUD, cheffe de projet en charge de cette évaluation : [c.giraud@has-sante.fr](mailto:c.giraud@has-sante.fr) ; 06.17.48.59.08
- Madame Louise Tuil, assistante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr) ; 01.55.93.71.12

Nom de l'organisme répondeur :

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de  
*M. genitalium* par amplification génique**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a** : conclusions portant sur les sujets symptomatiques

**Q3b** : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels

**Q3c** : conclusions portant sur le contrôle post-traitement

Réponse :



**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)

Réponse :

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?

**Q6a** : chez la femme

**Q6b** : chez l'homme

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

**Q7** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

**Q8** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

**Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

Réponse :

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

Réponse :

**Q5** | En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

---

Réponse :

**Q6** | Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

---

Réponse :

**Q7** | Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

---

Réponse :

CONFIDENTIEL

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

Réponse :

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

Réponse :

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** *In fine*, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

Réponse :

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

Réponse :

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

## Annexe 4. Réponses au questionnaire des organismes professionnels, institutions publiques et du Centre national de référence consultés pour l'évaluation

Réponses du CNP de maladies infectieuses et tropicales - Fédération française d'infectiologie, de l'ANRS-MIE et du Conseil national du sida et des hépatites virales

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées

*Réponse :*

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Oui, c'est excellent !

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a : conclusions portant sur les sujets symptomatiques**

**Q3b : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels**

**Q3c : conclusions portant sur le contrôle post-traitement**

*Réponse :*

Q3a et 3b : OK.

Q3c : comme rajouté sur le doc, le TOC est de plus en plus discuté (notamment dans le traitement des infections à Mg XDR).

**Q4 Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

*Réponse :*

- Cliniciens : recherche de Mg uniquement chez les symptos, soit en 1ère ligne dans les centres (type CHU) où cela est pris en charge ; soit en 2nde ligne, lorsque les recherches de Ng et Ct sont négatives (ou formes récurrentes).
- LABM : recherche qui peut être facturée au patient lorsqu'elle est stipulée sur l'ordonnance (à juste titre à ce jour) ; ou bien qui peut être réalisée à titre gracieux lorsque le LABM dispose d'une PCR diagnostique multiplexe IST.

**Q5 En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)**

*Réponse :*

- Mg : tout à fait d'accord avec les conclusions et en effet il y aurait un travail de formation des cliniciens et des biologistes.

**Q6 Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?**

- **Q6a : chez la femme**
- **Q6b : chez l'homme**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Q6a : en cas de suspicion de cervicite, auto-écouvillonnage vaginal (voire prélèvement endocervical si pose de spéculum réalisée pour vérifier l'état du col).

Q6b : 1er jet d'urines

Ces prélèvements sont tout aussi rentables que les prélèvements avec pose de spéculum ou les PU chez les hommes.

**Q7 Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non je ne pense pas, les TAAN actuellement utilisées sont très sensibles et spécifiques.

**Q8** **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

Réponse :

Aucun, tout est clair et encore une fois bravo !

### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1** **Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?**

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** **Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?**

Réponse :

Oui, c'est parfait.

**Q3** **Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.**

Réponse :

Oui.



**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

*Réponse :*

Point crucial, en effet, cette recherche, désormais indispensable, est réalisée pas très peu de laboratoires en dehors du CNR alors que des tests automatisés existent... il faut démocratiser ces tests et en faciliter le remboursement.

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

*Réponse :*

- Cliniciens : faire de la formation ;
- LABM : les inciter à s'équiper ou à mutualiser les équipements pour un rendu plus rapide.

**Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non tout est clair.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

Réponse :

Ne pas oublier, en cas d'échec, d'un traitement par macrolide d'une souche macrolide-S de demander la recherche de résistances aux FQ (pour l'instant au CNR).

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *Ureaplasma spp.*) ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Parfait.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

Oui.

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

*Réponse :*

- Culture des myco urogénitaux : tout à fait d'accord pour ne plus rembourser la culture qui ne sert à rien.
- L'arrêt du remboursement limitera de facto la prescription de cet examen inutile.

- Enfin, il faudrait que les LABM ne rendent plus la présence de Mh, Uu et Up (alors que le clinicien n'a pas demandé ces recherches) dans le cadre de PCR multiplexe IST. Cela est source d'angoisse pour les patients et prescription erronée d'AB par les cliniciens.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** In fine, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

*Réponse :*

Ce document est d'une qualité excellente.

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

*Réponse :*

Les recos VIH / IST sous l'égide de la HAS mais plus pour l'aspect thérapeutique.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Je me suis permis qq corrections de forme dans le doc PDF.

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Aucune.

**Réponse du Centre National de Référence  
des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes**

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par  
amplification génique**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Le CNR IST bactériennes estime que la version du rapport reflète l'état actuel des connaissances concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

L'analyse présentée est complète, précise et objective.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a : conclusions portant sur les sujets symptomatiques**

**Q3b : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels**

**Q3c : conclusions portant sur le contrôle post-traitement**

*Réponse :*

Q3a-c : les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont cohérentes et le CNR IST est en accord avec les conclusions tirées.

Le CNR IST recommande toutefois d'utiliser systématiquement le terme d'amplification « d'acides nucléiques » (TAAN pour test d'amplification d'acides nucléiques) plutôt que

celui d'amplification « génique », les méthodes d'amplification pouvant cibler des fragments d'acides nucléiques intergéniques.

**Q4 Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

*Réponse :*

Les cliniciens en CHU, CH ou CeGIDD ou autre centre de santé sexuelle traitant des IST sont amenés à prescrire régulièrement le diagnostic de *M. genitalium*, moins les médecins de ville car ce diagnostic n'est pas remboursé. La plupart des laboratoires d'analyse ont accès au diagnostic moléculaire de l'infection à *M. genitalium*, soit directement soit en sous-traitance, de nombreuses trousse marquées CE-IVD étant maintenant commercialisées.

**Q5 En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)**

*Réponse :*

Il sera en effet nécessaire d'informer et de former cliniciens et biologistes à propos des indications et de la mise en œuvre de ce diagnostic qui sera pris en charge par l'assurance maladie. Ce remboursement est attendu depuis longtemps par les cliniciens et biologistes prenant en charge des IST. De nombreux laboratoires sont déjà en capacité de proposer ce diagnostic moléculaire et seront en mesure de proposer ce test à plus grand échelle.

**Q6 Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?**

- **Q6a : chez la femme**
- **Q6b : chez l'homme**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Q6a : le prélèvement vaginal, réalisé par la patiente ou le praticien, est le prélèvement non invasif le plus approprié et le plus sensible ; il est très largement utilisé dans le diagnostic des autres IST bactériennes. Un prélèvement du col est également approprié mais nécessite de poser un spéculum. Le 1er jet d'urine peut être utilisé à défaut mais est nettement moins sensible chez la femme comme publié dans la littérature (Jensen Sex Transm Infect 2004 PMID 15273584; Jensen JS JEADV 2016 PMID 2750529; Murray J Clin Microbiol 2019 PMID 31243085 ; Coorevits Clin Microbiol Infect 2018 PMID 29559392).

Q6b : le 1er jet d'urine est le prélèvement plus sensible chez l'homme et est non invasif par rapport au prélèvement urétral (mêmes références que pour Q6a).

**Q7 Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

De nombreuses trousse diagnostiques sont maintenant commercialisées, marquées CE-IVD et leurs performances cliniques évaluées et publiées avec des sensibilité et spécificité élevées. Il faudra veiller à recommander l'utilisation de contrôles de qualité externes pour le diagnostic moléculaire de *M. genitalium*, également déjà commercialisés, par exemple celui du Quality Control for Molecular Diagnosis (QCMD).

**Q8 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

Réponse :

Bien qu'hors contexte de l'IGB, le CNR IST bactériennes recommande le remboursement de ce NAAT dans le diagnostic de l'infection génitale haute, pelvienne (acte 5204).

#### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1 Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?**

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Le CNR IST bactériennes estime que la version du rapport reflète l'état actuel des connaissances concernant la résistance aux macrolides chez *M. genitalium* et sa recherche par amplification génique

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Analyse complète et objective.

**Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

*Réponse :*

Conclusion provisoire cohérente avec l'analyse de la littérature.

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

*Réponse :*

Les cliniciens en CHU, CH ou CeGIDD ou autre centre de santé sexuelle traitant des IST sont amenés à prescrire régulièrement le diagnostic moléculaire de la résistance de *M. genitalium* aux macrolides chez les patients infectés par cet agent d'IST, ce d'autant que le CNR des IST bactériennes le propose à titre gratuit. Les médecins de ville le prescrivent beaucoup moins en raison d'une part, de l'absence de remboursement de la détection de *M. genitalium*, et d'autre part, d'un manque d'information et de formation sur le sujet.

Quelques laboratoires de CHU et libéraux proposent déjà le diagnostic moléculaire de la résistance aux macrolides. Comme mentionné ci-dessus, le CNR IST le propose à titre gratuit et ce jusqu'à fin 2022. A partir de la nouvelle mandature des CNR en 2023, si le CNR actuel est renouvelé, ce diagnostic ne sera plus réalisé par cette entité. Il existe, en effet, au moins 6 trousse moléculaires marquées CE-IVD évaluées par le CNR des IST qui montrent de bonnes performances analytiques et cliniques (Le Roy J Clin Microbiol 2017 PMID 28031435, 2020 PMID 31801835, 2021 PMID 33731412). La plupart des laboratoires d'analyse auront donc accès à ce diagnostic moléculaire et pourront être conseillés par le CNR sur la méthode à utiliser en fonction de leur contexte local.

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

*Réponse :*

Il sera en effet nécessaire d'informer et de former cliniciens et laboratoires à propos des indications et de la mise en œuvre de ce diagnostic qui sera pris en charge par l'assurance maladie. Ce remboursement est attendu depuis longtemps par les cliniciens et biologistes prenant en charge des IST.

Capacité à réaliser le test : voir Q4.

**Q6 Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)**

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Il conviendra de recommander l'usage d'une méthode moléculaire capable de détecter des mutations de l'ARNr 23S chez *M. genitalium* et notamment les mutations les plus fréquentes A2058G et A2059G (numérotation *Escherichia coli*) et performante en termes de sensibilité et spécificité. De telles troupes commerciales marquées CE-IVD existent déjà. Elles sont basées sur une technique de PCR en temps réel et détectent entre 4 et 6 mutations en positions 2058 et 2059 au niveau du domaine V de l'ARNr 23S, toutes impliquées dans la résistance à des niveaux différents en termes de fréquence. Les mutations associées à la résistance seront donc correctement détectées avec les troupes commercialisées marquées CE évaluées dans la littérature, relativement riche à ce sujet.

Il faudra veiller à recommander l'utilisation de contrôles de qualité externes pour le diagnostic moléculaire de la résistance aux macrolides chez *M. genitalium*. A notre connaissance, à ce jour, il existe une extension du CQE de la détection de *M. genitalium* concernant la résistance aux macrolides au QCMD et d'autres devraient être développés si ce diagnostic vient à être pris en charge.

**Q7 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?**

*Réponse :*

Bien qu'hors contexte de l'IGB, le CNR IST bactériennes recommande le remboursement de ce diagnostic moléculaire dans le diagnostic de l'infection génitale haute, pelvienne (acte 5204) en cas de TAAN positif à *M. genitalium*.



**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Le CNR IST bactériennes estime que la version du rapport reflète l'état actuel des connaissances concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux commensaux, *M. hominis* et *Ureaplasma spp.*

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Analyse complète et objective.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

Conclusions provisoires cohérentes avec l'analyse de la littérature.

Deux points à noter concernant le diagnostic d'une éventuelle urétrite à *Ureaplasma urealyticum* :

- Il est en effet judicieux de recommander le diagnostic par PCR en temps réel quantitative, seule méthode permettant d'identifier cette espèce et d'apprécier l'inoculum bactérien de cette espèce commensale au niveau du tractus urogénital bas. Cette analyse peut être cotée en RIHN (N155). Il existe des PCR maison publiées et des trousse commercialisées.
- Le diagnostic pourra être également fait par mise en culture du prélèvement suivi d'une PCR déterminant l'espèce en cas de culture positive à *Ureaplasma spp.*. Cette méthode est plus longue et plus lourde que la précédente mais présente l'avantage de

pouvoir réaliser un antibiogramme. Compte-tenu du peu de résistances acquises de *Ureaplasma spp.* décrites en France actuellement (seulement 2 % de résistance aux tétracyclines et 4 % à la lévofloxacine en 2020, pas de résistance aux macrolides, rapport CNR IST bactériennes 2021), il n'est pas utile de recommander un antibiogramme systématique en cas d'urétrite à *U. urealyticum*.

**Q4 Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?**

*Réponse :*

La suppression de ce remboursement permettra d'éviter des prescriptions antibiotiques inutiles dans l'IGB et délétères sur le microbiote génital et digestif. Il conviendra d'en informer les cliniciens et biologistes prescripteurs par des actions d'information et de formation continue.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1 In fine, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?**

*Réponse :*

Le document transmis est complet. Le CNR, comme mentionné précédemment conseille d'utiliser le terme d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) plutôt que d'amplification génique dans le diagnostic de l'infection à *M. genitalium*.

**Q2 Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?**

*Réponse :*

Non, à part les recommandations françaises sur la prévention et le traitement des IST en cours d'élaboration sous l'égide du CNS et de l'ANRS-MIE en concertation avec la HAS et mentionnées par le rapport transmis.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Pas d'autres commentaires

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Bien qu'hors contexte de l'IGB, le CNR IST bactériennes recommande à la HAS d'évaluer rapidement à la suite de ces travaux la pertinence d'inscrire à la nomenclature le diagnostic moléculaire de *M. genitalium* et de sa résistance aux macrolides dans le diagnostic de l'infection génitale haute, pelvienne (acte 5204) chez la femme.

### Réponses du Conseil national professionnel de dermato-vénérologie

#### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

OUI, la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances. Le dépistage de populations asymptomatiques et son remboursement (voire sa gratuité) sont des actions de santé publique dont l'intérêt doit être bien étayé (bénéfice – coût/risque) à l'échelon des populations considérées. En l'état, ce dépistage n'apparaît pas souhaitable chez les asymptomatiques (risque de complications faible même s'il existe indéniablement versus risque d'impact sur l'antibiorésistance fort) mais que cela devra être remis en question le jour où on aura des antibiotiques constamment efficaces sur MG.

Le CNP-DV s'accorde donc à ne pas proposer de dépister systématiquement *M. genitalium* chez les sujets asymptomatiques (c'est-à-dire hors contexte IGB). Même s'il existe une littérature pouvant appuyer le dépistage des hétéros asymptomatiques, elle est quand même beaucoup moins « consistante » que celle appuyant le dépistage de CT.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

OUI elle est complète

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a : conclusions portant sur les sujets symptomatiques**

**Q3b : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels**

**Q3c : conclusions portant sur le contrôle post-traitement**

Réponse :

Oui elles sont cohérentes avec l'analyse critique de la littérature

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

1/ Soit ils ont une PCR multiplex qui intègre déjà le *M. genitalium* et ils le font systématiquement puis ils en rendent le résultat systématiquement\*

2/ Soit ils ont une PCR multiplex qui intègre déjà le *M. genitalium* et ils le font systématiquement mais ils ne rendent jamais le résultat\*

3/ Soit ils ont une PCR multiplex qui intègre déjà le *M. genitalium* et ils le font systématiquement mais ils ne rendent le résultat que s'il est positif\*

4/ Soit ils n'ont pas de PCR multiplex qui intègre le *M. genitalium* et ils en font la demande au CNR ou autre centre spécialisé pour en faire la recherche si le clinicien en a formulé spécifiquement la recherche

\*la facturation alors semble très variable d'un laboratoire à un autre

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)

Réponse :

- 1/ nécessité de faire de la formation aux cliniciens
- 2/ nécessité de faire de la formation aux biologistes

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?

- Q6a : chez la femme
- Q6b : chez l'homme

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non, comme décrit dans votre document il s'agit bien de :

Femme = auto-écouvillon vaginal.

Homme = 1er jet d'urine

**Q7** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non compétent pour définir le type de PCR à employer

**Q8** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

NON

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

OUI

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

OUI

**Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

Réponse :

OUI

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

Réponse :

Normalement les cliniciens et/ou les biologistes, lors du contrôle réalisé à 3 semaines d'un *M genitalium*, en cas de persistance de celui-ci (et s'il n'y a pas d'argument majeur pour une recontamination), doivent envoyer une demande au CNR pour recherche d'une mutation. Il est fort probable qu'il existe une disparité des pratiques selon les centres cependant.

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

*Réponse :*

Formation des cliniciens pour faire la demande

Information et formation des biologistes pour avoir accès à cette PCR

**Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non compétent pour y répondre

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

Réponse :

Non

#### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

OUI

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

OUI

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

OUI

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

*Réponse :*

La suppression du remboursement ne doit concerner que la réalisation de la culture pour ces germes. En effet, il est important de laisser la possibilité aux cliniciens face à une suspicion d'IGB ou d'IGH de rechercher ces mycoplasmes après avoir déjà réalisé une recherche des autres IST plus communes (Yadav et al 2021, Hernandez-Marín C 2016, Carneiro et al 2020, ...).

Il semble important de noter que plusieurs laboratoires sont équipés de PCR multiplex incluant déjà le CT, NG, MG, mais aussi le MH, UU, UP. Il faudrait sans doute leur demander de respecter une règle d'apparition des résultats pour ne pas traiter de manière disproportionnées des patients ayant un simple portage de MH, UP, UU.

Compte-tenu du faible niveau de résistance de UU aux cyclines ou aux quinolones, il ne me semble pas utile de préconiser la recherche de Résistance en cas d'infection à UU...



## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** ***In fine*, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?**

*Réponse :*

Il est complet

**Q2** **Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?**

*Réponse :*

Les recommandations actuelles en cours d'écriture dont les résultats devraient paraître d'ici fin 2022, début 2023

**Q3** **Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse :*

Non pas de commentaire. Le document nous semble très clair. Bravo pour cette synthèse.

**Q4** **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse :*

Non rien de plus

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

Oui

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a** : conclusions portant sur les sujets symptomatiques

**Q3b** : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels

**Q3c** : conclusions portant sur le contrôle post-traitement

Réponse :

Oui pour les trois

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

Les pratiques varient : les recommandations les plus lues par les médecins généralistes (Antibiocliv) s'appuient sur les recommandations de la SFD de 2016 et sur la fiche mémo HAS de 2021. Elles ne recommandent pas cette recherche dans le cas général, mais de nombreux praticiens le demandent. Elles précisent toutefois le traitement du Mycoplasme, si persistance des signes cliniques sans bactérie retrouvée au prélèvement.

Les laboratoires rendent parfois un résultat pour les trois germes, même en l'absence de demande, du fait de la réalisation d'une PCR multiplex en routine si demande de PCR chlamydia / gonocoque.

**Q5 En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)**

*Réponse :*

Certains médecins généralistes peuvent se trouver en difficulté avec un résultat positif de Mycoplasme dans le cadre d'une recherche faite pour un dépistage, ou traiter ce Mycoplasme asymptomatique hors recommandation. Vis-à-vis du patient, il est en effet difficile de ne pas traiter un germe potentiellement pathogène et transmissible, lorsqu'on sait qu'il est présent, même en l'absence de symptôme. Les demandes de prélèvement ne font que rarement état des signes cliniques, rendant difficile pour le biologiste la distinction entre les deux situations. Dans le cadre de la généralisation des test Multiplex, il semble nécessaire de faire une distinction forte entre dépistage (concernant le chlamydia) et diagnostic d'urétrite (concernant les trois germes). La distinction est valable pour les prélèvements monosite (autoprélèvement vaginal et prélèvement du premier jet d'urines) comme pour les prélèvements trisite (pharyngé et anal en plus du précédent).

En revanche, s'il paraît légitime d'informer les praticiens dès le changement de nomenclature effectif, il faut être vigilant sur la formulation et rappeler que les futures recommandations qui devraient être disponibles fin 2022 pourraient faire évoluer les pratiques de dépistage et de diagnostic recommandées.

**Q6 Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?**

– **Q6a : chez la femme**

– **Q6b : chez l'homme**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Chez la personne ayant un vagin, l'auto-prélèvement vaginal semble le prélèvement de choix. Dans le cas contraire, un prélèvement sur premier jet d'urine semble le meilleur choix. Les critères pour ces deux prélèvements sont la sensibilité et l'acceptabilité. **Dans un souci de simplicité**, il paraît par ailleurs légitime d'appliquer les mêmes prélèvements

pour MG que pour le chlamydia, pour lequel on dispose de données abondantes et concordantes, en particulier sur l'efficacité et l'acceptabilité de ces prélèvements. Il ne semble pas y avoir dans la littérature d'argument laissant penser que ces types de prélèvement seraient associés plus fréquemment à un portage asymptomatique de MG, comparativement aux autres germes et en particulier *Chlamydia trachomatis*.

**Q7 Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non.

**Q8 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

Réponse :

Non.

#### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1 Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?**

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

*Réponse :*

Oui.

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

*Réponse :*

Pas de recherche à priori des résistances sur les prélèvements demandés en routine dans les laboratoires de proximité de la plupart des généralistes. Il est possible en revanche que ces recherches soient effectuées dans les laboratoires de référence ou les laboratoires hospitaliers, ou sur demande spécifique (situation peu courante en médecine générale).

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

*Réponse :*

L'algorithme actuel (recommandations 2016 et fiche HAS 2021) met en avant le traitement monodose d'Azithromycine au même niveau que la doxycycline pour le traitement du Chlamydia. Il est donc nécessaire en cas de recherche de résistance, en particulier si co-infection, que le laboratoire puisse sur les résultats informer les praticiens de l'algorithme recommandé (utilisation de Moxifloxacine si résistance ?), bien que les recommandations actuelles n'en fassent pas mention... Cet affichage de la stratégie thérapeutique sur le résultat d'analyse est essentiel pour simplifier la démarche thérapeutique des cliniciens en particulier généralistes et éviter des traitements inappropriés, générateurs d'échec et de résistance.

**Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

Réponse :

Non.

#### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de

la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

Réponse :

Oui.

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

Réponse :

Report de prescription sur des PCR, posant toutefois la question du milieu de transport. Là aussi, une information par le biais des biologistes pourrait faciliter l'appropriation des cliniciens, en particulier si remise de kit de prélèvement avec milieu de transport, fiche de renseignements cliniques brève et synthétique et écouvillons.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** In fine, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

Réponse :

Non.

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

Réponse :

1/ Les recommandations en cours sur la **prise en charge médicamenteuse des IST bactériennes** pourrait en théorie remettre en question certaines conclusions provisoires de ce rapport, en particulier en ce qui concerne les indications en dépistage. Il est peu probable cependant que cela aboutisse à un changement notable de ces conclusions, au vu des recommandations récentes européennes et du CDC.

2/ Un groupe de travail récent a été sollicité pour rendre un avis sur la **notification au partenaire** et le traitement accéléré du partenaire. Ses conclusions sont susceptibles de faire évoluer les conclusions de ce rapport, en particulier en ce qui concerne le dépistage du partenaire asymptomatique et son traitement.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

L'indication en page 7 de deux prévalences des Urétrites non gonococciques masculines (UNG), l'une n'incluant que les urétrites non chlamydia semble susceptible de générer une confusion. L'étude principale sur laquelle s'appuient les sources citées (Wetmore et al, *Sexual Transmitted Diseases* 2014) cite par exemple une proportion de 12,5 % de MG dans les UNG, en dehors de l'intervalle 15-25 % cité et non concordant avec le chiffre de 10-35 % des UNGNC très largement repris par ailleurs. Voici une reformulation du passage en retirant ce chiffre, peu informatif, pour en simplifier la compréhension :

***M. genitalium* est le deuxième agent responsable d'urétrites non gonococciques (UNG) masculines après *Chlamydia trachomatis*, présent dans 10 à 35 % des UNG non chlamydiennes (1, 2, 6, 8, 9).**

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Non.

#### Réponse du Conseil national professionnel de biologie médicale

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Oui.



**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a : conclusions portant sur les sujets symptomatiques**

**Q3b : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels**

**Q3c : conclusions portant sur le contrôle post-traitement**

*Réponse :*

Oui pour les 3.

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

*Réponse :*

*M. genitalium* est possiblement sous-dépisté chez les symptomatiques car analyse « payante », et à la fois peut également être surdépisté chez le sujet asymptomatique, notamment pour les laboratoires utilisant les multiplexes incluant *M. genitalium* et qui l'explicitent sur le compte-rendu du patient indépendamment de la notion de patient « symptomatique ou asymptomatique ».

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)

*Réponse :*

Il serait extrêmement important de faire une information sur tous les canaux possibles auprès des prescripteurs car certaines notions sont subtiles (symptomatique/asymptomatique, dépistage/diagnostic, inutilité d'explorer les mycoplasmes de la flore commensale en dehors des suspicions d'urétrite chez l'homme vs *M. genitalium* qui a un intérêt dans certaines situations) => à diffuser largement auprès de tous les CNP concernés, HAS, DGS, sociétés savantes, et syndicats de généralistes, sage-femmes, gynécologues.

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?

- Q6a : chez la femme
- Q6b : chez l'homme

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Ok avec les recos présentées. Peut-être ajouter un paragraphe plus étayé sur la pertinence de l'auto-prélèvement dans le contexte de la recherche de *Mycoplasma genitalium*.

**Q7** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

RAS.

**Q8** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

Une comparaison des techniques de sensibilité/spécificité des techniques en vigueur en 2022 serait appréciée.

#### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Oui.

- Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Oui.

- Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

*Réponse :*

Oui.

- Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

*Réponse :*

Inégale, mais cette situation pourrait changer lorsque les recommandations seront publiées.

- Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

*Réponse :*

Information par tous les canaux (même remarque que plus haut).

- Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

En effet, les mutations à cibler sont clairement écrites dans le rapport HAS. En revanche, si ces mutations devaient changer au cours du temps ou si d'autre devaient s'ajouter au fur et à mesure de l'augmentation des connaissances sur ce sujet, il faudrait que ces recommandations HAS puissent se reporter à un lien (CNR par exemple), qui permet de renvoyer à un update des mutations à rechercher.

**Q7** **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?**

Réponse :

Néant.

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** **Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?**

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** **Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?**

Réponse :

Oui. Un point est à noter : il manque en revanche les recommandations quant à la recherche des mycoplasmes urogénitaux chez les patients entreprenant une démarche d'assistance médicale à la procréation. Faut-il continuer de réaliser cette recherche ou non ?

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

Oui.

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

*Réponse :*

Mécontentement des patients qui se verraient proposer la réalisation de ces actes mais HN, le temps nécessaire que les prescripteurs se forment aux nouvelles pratiques. D'où l'importance afin d'anticiper cet effet délétère : prévenir les prescripteurs de la parution de ce texte, en amont.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** In fine, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

*Réponse :*

Oui, avec remarques faites plus haut d'éléments complémentaires si possible.

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

*Réponse :*

Non.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Non, très clair.

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

Non.

### Réponse du Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale

#### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a : conclusions portant sur les sujets symptomatiques**

**Q3b : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels**

**Q3c : conclusions portant sur le contrôle post-traitement**

*Réponse :*

Avis globalement favorable. Attention au cas particulier de la femme enceinte : une recherche élargie doit être réalisée en raison du rapport entre la présence de mycoplasmes de divers types et de complications de la grossesse.

**Q4 Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

*Réponse :*

Pas encore de recherche systématique.

**Q5 En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)**

*Réponse :*

Amélioration des soins.

**Q6 Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?**

- **Q6a : chez la femme**
- **Q6b : chez l'homme**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Chez la femme : prélèvements endo-cervicaux.

**Q7 Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?**

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Pas d'avis.

**Q8** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

Réponse :

Le CNPGO-GM attire l'attention sur le cas particulier de la femme enceinte.

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium*

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Pas d'avis sur la technique de recherche.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.

Réponse :

Oui.



**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

Réponse :

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

Réponse :

**Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

Réponse :

#### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

**Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

*Réponse :*

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

**Q1** *In fine*, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

*Réponse :*

Oui.

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

*Réponse :*

Non.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

Non.

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

Non.

**Réponse du Conseil national professionnel d'urologie (Association française d'urologie)**

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche de *M. genitalium* par amplification génique**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que la présente version intermédiaire du rapport d'évaluation reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de la recherche de *M. genitalium* par amplification génique en tant qu'agent étiologique d'IGB ?

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis relative à la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

Réponse :

Oui.

**Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires présentées en page 22 du document transmis sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas.

**Q3a** : conclusions portant sur les sujets symptomatiques

**Q3b** : conclusions portant sur les sujets asymptomatiques et partenaires sexuels

**Q3c** : conclusions portant sur le contrôle post-traitement

*Réponse :*

Oui.

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles en France, des cliniciens et des laboratoires de biologie médicale, en matière de recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?

*Réponse :*

Concernant les urologues, suivi des recommandations en vigueur.

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test, ...)

*Réponse :*

Applicabilité haute si relais par société savante.

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des types de prélèvement urogénitaux plus appropriés que d'autres pour la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB, et si oui, pour quelles raisons ?

– **Q6a** : chez la femme

– **Q6b** : chez l'homme

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

*Réponse :*

Urine de premier jet adapté et consensuel.

**Q7** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques (type(s) de technique d'amplification éventuellement la/les plus appropriés, problèmes de sensibilité/spécificité à prendre en compte...) qui devraient être précisés pour la recherche de *M. genitalium* dans le rapport d'évaluation ?

*La littérature sélectionnée pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

N/A pour urologue.

**Q8** **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de *M. genitalium* dans le contexte des IGB ?**

Réponse :

Non.

**POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME sur la recherche par amplification génique des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium***

**Q1** **Votre organisme estime-t-il que le rapport provisoire qui vous a été transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant l'intérêt de rechercher les mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides par amplification génique lorsque ce mycoplasme est identifié dans un prélèvement urogénital ?**

**En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

Réponse :

Oui.

**Q2** **Selon votre organisme, l'analyse relative à la recherche de mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides, présentée dans le document transmis, est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?**

Réponse :

Oui.

**Q3** **Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis, présentée en page 22 est-elle cohérente avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elle ne l'est pas.**

Réponse :

Oui.

**Q4** Selon votre organisme, quelles sont les pratiques actuelles des cliniciens et des laboratoires en France en matière de recherche des mutations de résistance de *M. genitalium* aux macrolides ?

Réponse :

N/A aux urologues.

**Q5** En corollaire, selon votre organisme, quelles seraient l'applicabilité et les conséquences en pratique, pour les cliniciens et les laboratoires de biologie médicale, de la mise en œuvre des conclusions provisoires présentées en page 22 du rapport transmis ? (nécessité d'informer les cliniciens et les laboratoires, capacité à réaliser le test,...)

Réponse :

Idem.

**Q6** Du point de vue de votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation techniques qui devraient être précisés dans le rapport d'évaluation ? (mutations à cibler, technique de biologie moléculaire à utiliser, ...)

*La littérature pour l'évaluation est très peu informative sur ce sujet*

Réponse :

Non.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler concernant la recherche des mutations de résistance aux macrolides de *M. genitalium* ?

Réponse :

Non.

#### **POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME concernant la recherche des mycoplasmes urogénitaux détectables par culture**

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document provisoire transmis reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux présents à l'état commensal (*M. hominis*, *U. spp*) ?

En cas de réponse négative, votre organisme a-t-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles pertinentes relatives à ce sujet qui n'auraient pas été prises en compte ?

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées*

*Réponse :*

Oui.

- Q2** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis sur la recherche par culture des mycoplasmes urogénitaux dans le contexte de diagnostic étiologique d'IGB est-elle complète, précise et objective ? Sinon, quels seraient les points à modifier dans cette analyse ?

*Réponse :*

Oui.

- Q3** Selon votre organisme, les conclusions provisoires relatives à ce sujet, présentées en page 22 du document transmis, sont-elles cohérentes avec l'analyse critique de la littérature publiée et sélectionnée pour l'évaluation ? Sinon, précisez en quoi elles ne le sont pas

*Réponse :*

Oui.

- Q4** Ces conclusions provisoires amènent la HAS à proposer la suppression du remboursement de la recherche des mycoplasmes urogénitaux si elle est réalisée en laboratoire de biologie médicale de ville. Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences sur les pratiques actuelles des conclusions du rapport d'évaluation telles qu'elles sont formulées actuellement ?

*Réponse :*

Si les laboratoires de « ville » s'équipent ou s'organisent pour amplification génique il faut leur laisser la possibilité, conclusion à reformuler.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

### Questions d'ordre général sur le rapport provisoire et autres commentaires

- Q1** In fine, votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ou à modifier ?

*Réponse :*

Oui.

**Q2** Votre organisme aurait-il connaissance de recommandations de bonnes pratiques qui seraient en cours de publication ou d'élaboration et qui seraient susceptibles de remettre en question les conclusions provisoires du rapport transmis ?

*Réponse :*

Non.

**Q3** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Non.

**Q4** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse :*

Non.



# Références bibliographiques

1. Société française de microbiologie, Bébéar C, Pereyre S. Mycoplasma et Ureaplasma spp. Dans: REMIC v6.2 Référentiel en microbiologie médicale. 2. Paris: SFM; 2018. p. 605-11.
2. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022;36(5):641-50.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17972>
3. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(11):1845-51.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15146>
4. Pereyre S, Bébéar C. Mycoplasma genitalium, en route vers la multirésistance ! Revue francophone des laboratoires 2021;530:22-8.
5. Peter C, Alec M, Bigoni J, Toutous-Trellu L, Yaron M. Le point sur Mycoplasma genitalium chez la femme. Rev Med Suisse 2018;14(624):1893-7.
6. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). Int J STD AIDS 2019;30(10):938-50.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0956462419825948>
7. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(10):1650-6.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13849>
8. Pereyre S, Laurier Nadalié C, Bébéar C. Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. Clin Microbiol Infect 2017;23(2):122 e1- e7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.028>
9. Société française de dermatologie. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. Paris: SFD; 2016.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Mycoplasma genitalium. STI Treatment Guidelines. Atlanta: CDC; 2021.  
<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/mycoplasmagenitalium.htm>
11. Wada K, Hamasuna R, Sadahira T, Araki M, Yamamoto S. UAA-AAUS guideline for M. genitalium and non-chlamydial non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother 2021;27(10):1384-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.007>
12. Oakeshott P, Aghaizu A, Hay P, Reid F, Kerry S, Atherton H, et al. Is Mycoplasma genitalium in women the "New Chlamydia?" A community-based prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010;51(10):1160-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/656739>
13. Smieszek T, White PJ. Apparently-different clearance rates from cohort studies of Mycoplasma genitalium are consistent after accounting for incidence of infection, recurrent infection, and study design. PLoS ONE 2016;11(2):e0149087.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149087>
14. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2021.  
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1355614/retrieve>
15. European Association of Urology, Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, et al. EAU guidelines on urological infections. Arnhem: EAU; 2021.  
<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
16. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2020;20(11):1302-14.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30154-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30154-7)
17. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2016;27(11):928-37.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0956462416648585>
18. Société française de dermatologie, Groupe infectiologie dermatologique et infections sexuellement transmissibles. Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasme aux antibiotiques (macrolides) [En ligne]. Paris: SFD; 2018.  
<https://www.sfdermato.org/actualite/149-communique-commun-gridist-et-sfd>
19. Institut national de santé publique du Québec, Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec. Analyses de laboratoire pour le diagnostic des infections génitales à Mycoplasma genitalium : guide de pratique pour les analyses de laboratoire en lien avec les infections transmissibles sexuellement et par le sang. Montréal: INSPQ; 2018.  
[https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/guide\\_pratique\\_sommaire\\_m.genitalium\\_5juillet2018\\_fin\\_alpdf.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/guide_pratique_sommaire_m.genitalium_5juillet2018_fin_alpdf.pdf)
20. Haute Autorité de Santé, Société de pathologie de langue française. Urétrites et cervicites non compliquées (mise à jour juillet 2021) fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_uretrites\\_cervicites\\_durees\\_antibiotherapies.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_uretrites_cervicites_durees_antibiotherapies.pdf)

# Participants

---

Les organismes professionnels, institutions publiques et le laboratoire expert suivants ont été sollicités par une consultation à distance pour une expression collective de leurs positions sur les sujets faisant l'objet du présent rapport d'évaluation.

## **Organismes professionnels, institutions publiques et laboratoire expert consultés**

- Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie ;
- Conseil national professionnel de maladies infectieuses et tropicales - Fédération française d'infectiologie ;
- Conseil national professionnel d'urologie ;
- Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale ;
- Collège de médecine générale ;
- Société française de microbiologie ;
- Centre national de référence des infections sexuellement transmissibles bactériennes ;
- Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes et Conseil national du sida et des hépatites virales.

## **Remerciements**

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AAUS	<i>Asian Association of Urinary Tract Infection and Sexually Transmitted Infection</i>
ANRS   MIE	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Maladies infectieuses émergentes
BASHH	<i>British Association for Sexual Health and HIV</i>
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic
CNP	Conseil national professionnel
CNR	Centre national de référence
CNS	Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
HAS	Haute Autorité de santé
IGB	Infection génitale basse
IGH	Infection génitale haute
IST	Infection sexuellement transmissible
IUSTI	<i>International Union against Sexually Transmitted Infections</i>
SFD	Société française de dermatologie
SFM	Société française de microbiologie
TAAN	Technique d'amplification d'acides nucléiques
UAA	<i>Urological Association of Asia</i>
UNG	Urétrite non gonococcique

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

